

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y CD20, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende:

un brazo anti- CD3 que comprende un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVRs):

- (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
- (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;
- (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;
- (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;
- (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; y
- (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, y

un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión que comprende las siguientes seis HVRs:

- (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;
- (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158;
- (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;
- (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160;
- (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; y
- (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162.

2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el primer dominio de unión comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos el 95% de identidad de secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184; (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos el 95% de identidad de secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185; o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b).

3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 2, en el que el dominio VH del primer dominio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 y/o el dominio VL del primer dominio de unión que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185.

4. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos el 95% de identidad de secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266; (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos el 95% de identidad de secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 267; o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b).
5. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4, en el que el dominio VH del segundo dominio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 y el dominio VL del segundo dominio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 267.
6. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el dominio de unión se une a un polipéptido CD3 humano o a un polipéptido CD3 de mono cynomolgus (cyno).
7. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 6, en el que el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de cyno es un polipéptido CD3 ϵ humano o un polipéptido CD3 ϵ de cyno, respectivamente.
8. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 6, en el que el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de cyno es un polipéptido CD3 γ humano o un polipéptido CD3 γ de cyno, respectivamente.
9. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el brazo anti-CD3 se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6.
10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 9, en el que el epítipo en CD3 además comprende uno o más residuos de aminoácidos adicionales seleccionados del grupo que consiste en Gln1, Asp2 y Met7.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 10, en el que el epítipo en CD3 comprende los residuos de aminoácidos Gln1, Asp2 y Glu6.
12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el epítipo en CD3 no comprende el residuo de aminoácido Glu5.
13. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico comprende una mutación de sustitución en la región Fc que reduce la función efectora, en la que la mutación de sustitución es una mutación en el sitio de aglicosilación en el residuo de aminoácido N297, L234, L235 y/o D265 (numeración UE).
14. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13, en el que la mutación en el sitio de aglicosilación se selecciona del grupo que consiste en N297G, N297A, L234A, L235A y D265A.
15. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico es monoclonal, humano, humanizado o quimérico.

16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 15, en el que el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo de longitud completa.
17. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 16, en el que el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo IgG.
18. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que (a) el brazo anti-CD3 comprende las mutaciones de sustitución T366S, L368A, Y407V y N297G y (b) el brazo anti-CD20 comprende las mutaciones de sustitución T366W y N297G.
19. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico comprende uno o más dominios constantes de cadena pesada, en el que el uno o más dominios constantes de cadena pesada se seleccionan de un primer dominio CH1 (CH1₁), un primer dominio CH2 (CH2₁), un primer dominio CH3 (CH3₁), un segundo dominio CH1 (CH1₂), un segundo dominio CH2 (CH2₂) y un segundo dominio CH3 (CH3₂).
20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 19, en el que al menos uno de los uno o más dominios constantes de cadena pesada está emparejado con otro dominio constante de cadena pesada, en el que cada dominio CH3₁ y CH3₂ comprende una protuberancia o cavidad y en el que la protuberancia o cavidad en el dominio CH3₁ es posicionable en la cavidad o protuberancia, respectivamente, en el dominio CH3₂.
21. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 19, en el que al menos uno de los uno o más dominios constantes de cadena pesada está emparejado con otro dominio constante de cadena pesada, en el que cada dominio CH2₁ y CH2₂ comprende una protuberancia o cavidad y en el que la protuberancia o cavidad en el dominio CH2₁ es posicionable en la cavidad o protuberancia, respectivamente, en el dominio CH2₂.
22. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1.
23. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 22.
24. Una célula huésped cultivada que comprende el vector de la reivindicación 23.
25. Un método de producción del anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, caracterizado porque el método comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 24 en un medio de cultivo.
26. Una composición que comprende el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1.