

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a la dipeptidasa humana 3 (DPEP3) caracterizado porque comprende:
 - (a) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 89 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 91;
 - (b) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 93 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 95;
 - (c) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 105 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 107;
 - (d) de tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 177 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 179;
 - (e) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 205 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 207.
2. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 205 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 207.
3. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende los residuos 24-34 de SEQ ID NO: 205 para CDRL1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 205 para CDRL2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 205 para CDRL3, 31-35 de SEQ ID NO: 207 para CDRH1, residuos 50-65 de SEQ ID NO: 207 para CDRH2 y residuos 95-102 de SEQ ID NO: 207 para CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo con Kabat.

4. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende los residuos 24-34 de SEQ ID NO: 205 para CDRL1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 205 para CDRL2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 205 para CDRL3, 26-32 de SEQ ID NO: 207 para CDRH1, residuos 52-56 de SEQ ID NO: 207 para CDRH2 y residuos 95-102 de SEQ ID NO: 207 para CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo con Chothia.
5. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende los residuos 30-36 de SEQ ID NO: 205 para CDRL1, los residuos 46-55 de SEQ ID NO: 205 para CDRL2, los residuos 89-96 de SEQ ID NO: 205 para CDRL3, 30-35 de SEQ ID NO: 207 para CDRH1, residuos 47-58 de SEQ ID NO: 207 para CDRH2 y residuos 93-101 de SEQ ID NO: 207 para CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo con MacCallum.
6. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque comprende:
 - (a) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 89 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 91
 - (b) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 93 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 95; o
 - (c) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 105 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 107; o
 - (d) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 177 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 179; o
 - (e) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 205 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 207.
7. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque comprende una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 205 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 207.
8. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
9. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en

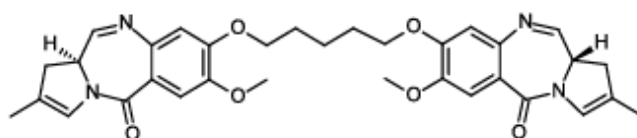
anticuerpo quimérico, anticuerpo injertado con CDR y anticuerpo humanizado.

10. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las dos cadenas ligeras comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 224 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 225.
11. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el anticuerpo anti-DPEP3 comprende dos cadenas ligeras, dos cadenas pesadas, y dos residuos de cisteína no emparejados.
12. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque cada una de las dos cadenas ligeras comprende un resto de cisteína no emparejado.
13. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque las dos cadenas ligeras comprenden cada una un residuo de cisteína no emparejado en la posición C214.
14. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque cada una de las dos cadenas pesadas comprende un resto de cisteína no emparejado.
15. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque cada una de las dos cadenas pesadas comprende IgG1 que comprende un residuo de cisteína no emparejado en la posición C220.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-15, caracterizado porque el anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal IgG1 que comprende (i) un residuo de cisteína en la posición de la cadena pesada 220 y una delección de un residuo de cisteína en la posición de la cadena ligera 214; (ii) un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada y una sustitución de un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena ligera; (iii) un residuo de cisteína en la posición de la cadena ligera 214 y una delección de un residuo de cisteína en la posición de la cadena pesada 220; o (iv) un residuo de cisteína en la posición de la cadena ligera 214 y una sustitución de un residuo de cisteína en la posición de

la cadena pesada 220; y

en donde el anticuerpo comprende residuos de cisteína nativos en las posiciones de la cadena pesada 226 y 229.

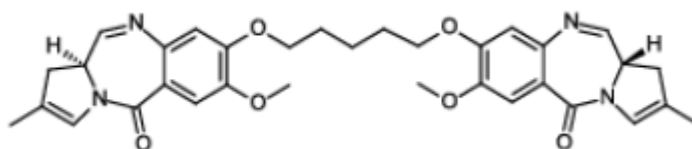
17. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque cada una de las dos cadenas ligeras comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 224 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 226.
18. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque el anticuerpo está conjugado aun agente citotóxico.
19. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD), una auristatina, un maitansinoide, una caliqueamicina o un radioisótopo.
20. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD).
21. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:



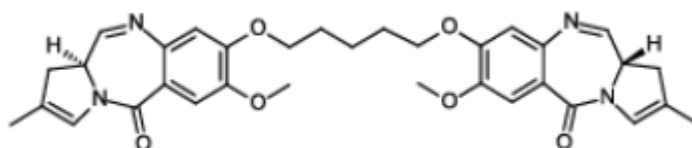
22. Un ácido nucleico aislado, caracterizado porque codifica una región variable de cadena ligera y/o una región variable de cadena pesada del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
23. El ácido nucleico de la reivindicación 22, caracterizado porque el ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena ligera se establece como SEQ ID NO: 204 y/o el ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada se establece como SEQ ID NO: 206.
24. Un vector o una célula huésped cultivada, caracterizada porque comprende el

ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 22 o 23.

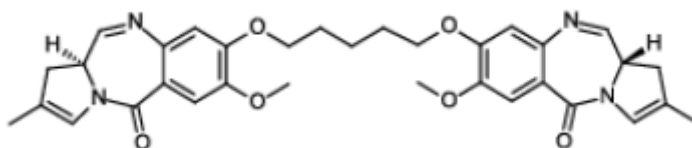
25. Un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende un anticuerpo conjugado, unido o asociado de otro modo con un agente citotóxico, en donde el anticuerpo es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
26. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 25, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene la fórmula $Ab-[L-D]_n$ caracterizado porque:
 - a) Ab es el anticuerpo ;
 - b) L comprende un enlazador opcional;
 - c) D comprende un fármaco, el cual es el agente citotóxico; y
 - d) n es un número entero de 1 a 8.
27. El conjugado de anticuerpo-fármaco de las reivindicaciones 25 o 26, caracterizado porque el anticuerpo está conjugado con el agente citotóxico mediante un enlazador.
28. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 27, caracterizado porque el enlazador comprende un enlazador escindible.
29. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, caracterizado porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD), una auristatina, un maitansinoide, una caliqueamicina o un radioisótopo.
30. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, caracterizado porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD).
31. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, caracterizada porque el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:



- 32.** El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-31, caracterizada porque el Ab comprende una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 205 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 207 y en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:



- 33.** El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-32, caracterizado porque el Ab comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las dos cadenas ligeras comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 224 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 226, y en la que el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:

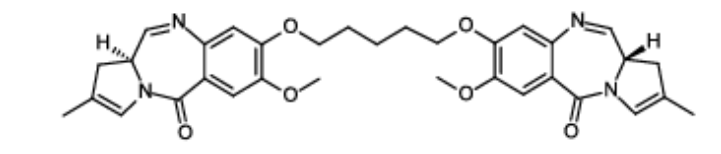


- 34.** El conjugado de anticuerpo de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-33, caracterizado porque el conjugado anticuerpo-fármaco tiene una carga de fármaco de 2.
- 35.** Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende (i) el anticuerpo de cualquiera de reivindicaciones 18-21, o el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-34 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 36.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque comprende una relación fármaco a anticuerpo (DAR) de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 cada $\pm 0,4$.
- 37.** La composición farmacéutica de la reivindicación 35 o 36, caracterizada porque comprende una relación media de fármaco a anticuerpo (DAR) de $2 \pm 0,4$.

38. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 - 37, caracterizada porque comprende menos del 30% del conjugado de anticuerpo-fármaco no predominante.

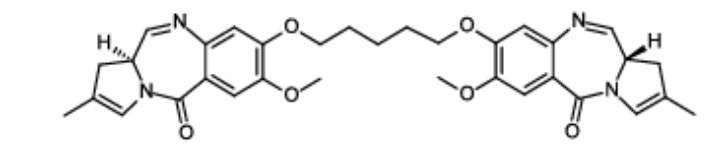
39. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35-38, caracterizada porque el conjugado de anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo, un enlazador y un agente citotóxico, en donde:

- (a) el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera indicada como SEQ ID NO: 205 y una región variable de cadena pesada expuesta como SEQ ID NO: 207; y
- (b) en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:



40. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 - 39, caracterizada porque el conjugado de anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo, un conector y un agente citotóxico, en donde:

- (a) el anticuerpo comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que las dos cadenas ligeras comprenden cada una una secuencia expuesta como SEC ID N°: 224 y las dos cadenas pesadas comprenden cada una de ellas una secuencia expuesta como SEC ID N°: 226; y
- (b) en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina (PBD) que tiene la estructura:



41. Un kit caracterizado porque comprende (a) uno o más recipientes que contienen el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 18 – 21, o el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25-34.

- 42.** El kit de conformidad con la reivindicación 41, que comprende una etiqueta o inserto de paquete asociado con uno o más recipientes que indican un régimen de dosificación para tratar el cáncer.
- 43.** El kit de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el cáncer es cáncer de ovario o cáncer colorrectal.
- 44.** El kit de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el cáncer de ovario es cáncer de ovario seroso.
- 45.** El kit de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el cáncer de ovario es cáncer seroso de ovario – papila.
- 46.** El kit de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el cáncer es cáncer colorrectal.
- 47.** El kit de la reivindicación 41, que comprende además una etiqueta o inserto de envase asociado con uno o más recipientes indicando un régimen de dosificación es para reducir la frecuencia de células que inician el tumor.