

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en donde la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma se une a:

i) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y se une a HER2;

ii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y se une a HER2, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

iii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y se une a HER2;

iv) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;

v) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;

vi) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

vii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon;

viii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon;

ix) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 y se une a CD3 épsilon;

x) el complejo de proteína CD3 y CD40 en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y se une a CD40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

xi) el complejo de proteína CD3 y EGFR en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y se une a EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon; o

xii) el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y se une a CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon.

2. Un método *in vitro* para la producción de una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de la Reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

ia) preparar un vector de ADN que codifica una cadena pesada del primer polipéptido y un vector de ADN que codifica una cadena pesada del segundo polipéptido, en donde uno o los dos vectores de ADN o un tercer vector de ADN opcionalmente codifican una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptido; o

ib) preparar un vector de ADN que codifica las cadenas pesadas del primero y el segundo polipéptido, en donde el vector de ADN opcionalmente codifica una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptido; y

en donde los mencionados vectores de ADN son apropiados para expresión transitoria o estable en una célula huésped de mamífero;

ii) transfectar o co-transfectar el o los vectores de ADN de (ia) o (ib) en una línea de células huésped de mamífero;

iii) cultivar la línea celular transfectada o el clon establemente seleccionado de la misma y cosechar el sobrenadante del cultivo celular;

iv) poner en contacto el sobrenadante del cultivo celular con una resina cromatográfica de afinidad con la Proteína A; y

v) eluir y recoger la inmunoglobulina heterodimérica de interés.

3. Un método de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado de la etapa (v) tiene una pureza de por lo menos 95% determinada por electroforesis capilar.