

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico formado por:

- a) un anticuerpo que contiene dos parejas, cada una de una cadena ligera de anticuerpo y una cadena pesada de anticuerpo, en el que los sitios de unión formados por cada una de las parejas de la cadena pesada y la cadena ligera se unen específicamente al primer antígeno y
- b) un fragmento Fab adicional, en donde el fragmento Fab adicional está fusionado con cualquier extremo C de una cadena pesada del anticuerpo, en el que el sitio de unión del fragmento Fab adicional se une específicamente al segundo antígeno,

en el que cada una de las cadenas ligeras del anticuerpo contiene en el dominio constante de cadena ligera (CL) en la posición 123 el resto aminoácido arginina (en lugar del resto ácido glutámico de tipo salvaje; mutación E123R) y en la posición 124 el resto aminoácido lisina (en lugar del resto glutamina de tipo salvaje; mutación Q124K) (numeración de acuerdo con Kabat),

en el que cada una de las cadenas pesadas de anticuerpo contiene en el primer dominio constante de cadena pesada (CH1) en la posición 147 un resto ácido glutámico (en lugar del resto lisina de tipo salvaje; mutación K147E) y en la posición 213 un resto ácido glutámico (en lugar del resto aminoácido lisina de tipo salvaje; mutación K213E) (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat),

en el que el fragmento Fab adicional, que se une específicamente al segundo antígeno, contiene un dominio entrecruzado, de tal manera que el dominio constante de cadena ligera (CL) y el dominio constante 1 de cadena pesada (CH1) se reemplazan entre sí y

en el que el primer antígeno es proteína CD20 humana y el segundo antígeno es receptor de transferrina humano,

en el que el anticuerpo biespecífico comprende

- i) una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 01,
 - ii) una cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 02,
 - iii) una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 03, y
 - iv) un fragmento Fab de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 04.
2. El anticuerpo según la reivindicación 1, dicho fragmento Fab adicional está fusionado con el extremo C de la cadena pesada mediante un enlazador peptídico.
3. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
- a) la cadena pesada que está fusionada con los fragmentos Fab adicionales tiene como restos aminoácido del extremo C el tripéptido LSP, cuyo resto prolina está fusionado directamente con el primer resto aminoácido del fragmento Fab adicional o del enlazador peptídico mediante un enlace peptídico y
 - b) la cadena pesada que no está fusionada con los fragmentos Fab adicionales tiene como restos aminoácido del extremo C el tripéptido LSP o SPG o PGK.
4. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, dicho anticuerpo es
- a) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 o
 - b) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 o
 - c) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A y P329G,
 - d) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 con las mutaciones S228P, L235E y P329G,
 - e) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A y P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena pesada correspondiente,

- f) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 con las mutaciones S228P y P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena pesada correspondiente,
 - g) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, I253A, H310A y H435A en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena pesada correspondiente,
 - h) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, M252Y, S254T y T256E en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena pesada correspondiente o
 - i) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, H310A, H433A e Y436A en ambas cadenas pesadas y las mutaciones i) T366W y ii) S354C o Y349C, en una cadena pesada y las mutaciones i) T366S, L368A e Y407V y ii) Y349C o S354C, en la otra cadena pesada correspondiente.
5. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, dicho anticuerpo biespecífico contiene una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 01, una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 02, una cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 03 y un fragmento Fab de anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 04.
 6. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, dicho anticuerpo es monoclonal.
 7. Una formulación farmacéutica que contiene el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.