

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de maduración de células B humanas (BCMA), en donde el anticuerpo comprende una CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una combinación de CDR1H, CDR2H, CDR1L y CDR2L de:
 - a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26; o
 - b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28.
2. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una región de VH de la SEQ ID NO: 10 y una región de VL seleccionada de la SEQ ID NO: 13 o 14.
3. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a BCMA y a CD3 humano, el dominio de unión a BCMA comprende una CDR3H de SEQ ID NO: 17, una CDR3L de SEQ ID NO: 20, y una combinación de CDR1H, CDR2H, CDR1L y CDR2L seleccionada de:
 - a) una CDR1H de SEQ ID NO: 21, una CDR2H de SEQ ID NO: 22, una CDR1L de SEQ ID NO: 25 y una CDR2L de SEQ ID NO: 26; o
 - b) una CDR1H de SEQ ID NO: 21, una CDR2H de SEQ ID NO: 22, una CDR1L de SEQ ID NO: 27 y una CDR2L de SEQ ID NO: 28,y en donde el dominio de unión CD3 comprende una región VH que comprende una CDR1H de SEQ ID NO: 1, una CDR2H de SEQ ID NO: 2 y una CDR3H de SEQ ID NO: 3 y una región VL que comprende una CDR1L de SEQ ID NO: 4, una CDR2L de SEQ ID NO: 5 y una CDR3L de SEQ ID NO: 6.
4. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 3, en donde el dominio de unión a BCMA comprende una región VH de SEQ ID NO: 10 y una región VL seleccionada de SEQ ID NO: 13 o 14.
5. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 3 o 4, en donde el dominio de unión a CD3 del anticuerpo biespecífico comprende una cadena ligera y una cadena pesada de un anticuerpo que se une específicamente a CD3, y en donde:
 - a) la cadena ligera del anticuerpo que se une específicamente a CDR es una cadena

ligera cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL y la cadena pesada del anticuerpo que se une específicamente a CDR3 es una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VL y un dominio constante CH1; o

b) la cadena ligera del anticuerpo que se une específicamente a CDR3 es una cadena ligera cruzada que comprende un dominio variable VL un dominio constante CH1 y la cadena pesada del anticuerpo que se une específicamente a CD3 es una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL.

6. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a BCMA y CD3, en donde el anticuerpo biespecífico comprende:

a) un primer Fab que comprende una primera cadena ligera y una primera cadena pesada de un primer anticuerpo de conformidad con las Reivindicaciones 1 o 2; y

b) un segundo Fab que comprende una segunda cadena ligera y una segunda cadena pesada de un segundo anticuerpo que se une específicamente a CD3, donde la segunda cadena ligera es una cadena ligera cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL, y en donde la segunda cadena pesada es una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VL un dominio constante CH1;

y en donde:

(i) en el dominio constante de CL de la primera cadena ligera el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y el dominio constante de CH1 de la primera cadena pesada el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 están sustituidos independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D); o

(ii) en el dominio constante de CL de la segunda cadena ligera el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y en el dominio constante de CH1 de la segunda cadena pesada el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 están sustituidos independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat).

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo biespecifico además comprende un tercer Fab del primer anticuerpo y en donde en el dominio constante de CL del tercer Fab del primer anticuerpo, el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y en el dominio constante de CH1 del BCMA-Fab, el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 están sustituidos independientemente por ácido glutámico (E), o ácido aspártico (D) (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat).

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 7, en donde:

a) el anticuerpo biespecífico comprende no más de un Fab de un anticuerpo anti-CD3, no más de dos Fabs de un anticuerpo anti-BCMA y no más de un Fc;

(b) el extremo N terminal del Fc esta enlazado con el extremo C terminal del Fab del anticuerpo anti CD-3 y con el extremo C terminal de uno de los Fabs del anticuerpo anti-BCMA; y/o

(c) el extremo C terminal del segundo Fab del anticuerpo anti-BCMA esta enlazado con el extremo N terminal del Fab del anticuerpo anti-CD3;

opcionalmente en donde el Fab del anticuerpo anti-CD3 comprende una cadena ligera cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL, y una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VL y un dominio constante CH1, y el dominio VL del Fab del anticuerpo anti-CD3 esta enlazado con el dominio CH1 del segundo Fab del anticuerpo anti-BCMA.

9. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 3 en donde el anticuerpo biespecífico comprende un conjunto de cadena pesada y ligera seleccionado de:

- i) SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54 (2x); o
- ii) SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 y SEQ ID NO: 57 (2x).

10. Un método para la preparación de un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende las etapas de:

a) transformar una célula huésped con vectores que comprenden moléculas de ácidos nucleicos que codifican la cadena ligera y cadena pesada de un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9,

b) cultivar la célula huésped bajo condiciones que permiten la síntesis de la molécula de anticuerpo; y

c) recuperar la molécula de anticuerpo del cultivo.

11. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende una porción de reconocimiento de antígeno dirigido contra BCMA y una porción de activación de célula T, caracterizado porque la porción de reconocimiento de antígeno es un anticuerpo monoclonal o fragmento de anticuerpo de conformidad con las Reivindicaciones

1 o 2.

13. Una célula hospedera que comprende vectores que comprenden moléculas de ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.
