

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, 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-HER2 que comprende un segundo dominio de unión que comprende las siguientes HVRs:

- a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169;
- b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170;
- c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171;
- d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172;
- e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; y
- f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174.

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 que tiene al menos el 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184; (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 185; o (c) un dominio VH tal como en (a) y un domino VL tal 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 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 que tiene al menos el 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270; (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos un 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 271; o (c) un dominio VH tal como en (a) y un dominio VL tal como en (b).

5. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4, en el que el dominio VH del primer dominio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 y/o el dominio VL del primer dominio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 271.
6. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el primer dominio de unión se une a un polipéptido CD3 humano o a un polipéptido CD3 de un 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 el 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 el 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 de CD3 que comprende al residuo de aminoácido Glu6.
10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 9, en el que el epítipo de C3 además comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en Gln1, Asp2 y Met7.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 10, en el que el epítipo de CD3 comprende los residuos de aminoácidos Gln1, Asp2 y Glu6.
12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el epítipo de 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 en el sitio de aglicosilación.
14. 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 el que la mutación de sustitución es en el residuo de aminoácido N297, L234, L235 y/o D265 (numeración EU).
15. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 14, en el que la mutación en el sitio de aglicosilación se selecciona del grupo que consiste en N297G, N297A, L234A, L235A y D265A.
16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico es monoclonal, humano, humanizado o quimérico.
17. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 15, en el que el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo de longitud completa.

18. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 17, en el que el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo IgG.
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 el CH3₁ y el CH3₂ cada uno 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 el CH2₁ y el CH2₂ cada uno 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.
22. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de la reivindicación 1.
23. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 22.
24. Una célula hospedadora 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 hospedadora de la reivindicación 24 en un medio de cultivo.
26. Una composición que comprende el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1.