

REIVINDICACIONES PRESENTADAS COMO MODIFICACIÓN VOLUNTARIA

1. Una proteína de unión al agente de maduración de células B de un solo dominio (BCMA), que comprende regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2, y CDR3, en donde:

(a) la secuencia de aminoácidos de CDR1 es como se establece en $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8G$ (SEQ ID NO: 1), en donde X_1 es T o S; X_2 es N, D, o S; X_3 es I, D, Q, H, V, o E; X_4 es F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R, o G; X_5 es S, M, R, o N; X_6 es I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, o G; X_7 es S, T, Y, R, o N; y X_8 es M, G, o Y;

(b) la secuencia de aminoácidos de CDR2 es como se establece en $AIX_9GX_{10}X_{11}TX_{12}YADSVK$ (SEQ ID NO: 2), en donde X_9 es H, N, o S; X_{10} es F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, o V; X_{11} es S, Q, E, T, K, o D; y X_{12} es L, V, I, F, Y, o W; y

(c) la secuencia de aminoácidos de CDR3 es como se establece en $VPWGX_{13}YHPX_{14}X_{15}VX_{16}$ (SEQ ID NO: 3), en donde X_{13} es D, I, T, K, R, A, E, S, o Y; X_{14} es R, G, L, K, T, Q, S, o N; X_{15} es N, K, E, V, R, M, o D; y X_{16} es Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, o N;

y en donde CDR1 No es de la SEQ ID NO: 473, en donde CDR2 No es de la SEQ ID NO: 474, y en donde CDR3 No es de la SEQ ID NO: 475.

2. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 1, en donde la proteína comprende la siguiente fórmula:

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

en donde, r1 es SEQ ID NO: 1; r2 es SEQ ID NO: 2; y r3 es SEQ ID NO: 3; y en donde f_1 , f_2 , f_3 y f_4 son residuos marco seleccionados para que la proteína es de aproximadamente ochenta por ciento (80%) a aproximadamente 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 346 o 472.

Mayo 8, 2020

3. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-117.
4. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r2 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 118-231.
5. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r3 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 232-345.
6. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde la proteína comprende una secuencia amino establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 346-460.
7. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f1 comprende la SEQ ID NO: 461 o 462.
8. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f2 comprende la SEQ ID NO: 463.
9. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f3 comprende la SEQ ID NO: 464 o 465.
10. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f4 comprende la SEQ ID NO: 466 o 467.
11. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 76, 114, 115, 116 o 117.
12. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 76, r2 es SEQ ID NO: 190, y r3 es SEQ ID NO: 304.
13. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 114, r2 comprende la SEQ ID NO: 228 y r3 comprende la SEQ ID NO: 342.

Mayo 8, 2020

14. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 115, r2 comprende la SEQ ID NO: 229 y r3 comprende la SEQ ID NO: 343.

15. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 117, r2 comprende la SEQ ID NO: 231 y r3 comprende la SEQ ID NO: 345.

16. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 116, r2 comprende la SEQ ID NO: 230 y r3 comprende la SEQ ID NO: 344.

17. Una proteína de unión a BCMA de dominio único que comprende CDR1, CDR2, y CDR3, que comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO: 346 o 472, en donde uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de las posiciones de aminoácidos 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 y 34 de CDR1; de las posiciones 52, 54, 55 y 57 de CDR2; y posiciones 101, 105, 106 y 108 de CDR3 son sustituidos, en donde

posición de aminoácidos 26, si está sustituida, es sustituida con S;

posición de aminoácidos 27, si está sustituida, es sustituida con D o S;

posición de aminoácidos 28, si está sustituida, es sustituida con D, Q, H, V, o E;

posición de aminoácidos 29, si está sustituida, es sustituida con S, E, A, T, M, V, I, D, Q, D, P, R, o G;

posición de aminoácidos 30, si está sustituida, es sustituida con M, R, o N;

posición de aminoácidos 31, si está sustituida, es sustituida con K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, o G;

posición de aminoácidos 32, si está sustituida, es sustituida con T, Y, R, o N;

posición de aminoácidos 34, si está sustituida, es sustituida con G o Y;

posición de aminoácidos 52, si está sustituida, es sustituida con N o S;

posición de aminoácidos 54, si está sustituida, es sustituida con G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, o V;

Mayo 8, 2020

posición de aminoácidos 55, si está sustituida, es sustituida con Q, E, T, K, o D;

posición de aminoácidos 57, si está sustituida, es sustituida con V, I, F, Y, o W;

posición de aminoácidos 101, si está sustituida, es sustituida con I, T, K, R, A, E, S, o Y;

posición de aminoácidos 105, si está sustituida, es sustituida con G, L, K, T, Q, S, o N;

posición de aminoácidos 106, si está sustituida, es sustituida con K, E, V, R, M, o D; y

posición de aminoácidos 108, si está sustituida, es sustituida con A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, o N.

18. El dominio de la proteína de unión a BCMA de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la proteína tiene un tiempo medio de eliminación de al menos 12 horas, por lo menos 20 horas, por lo menos 25 horas, por lo menos 30 horas, por lo menos 35 horas, por lo menos 40 horas, por lo menos 45 horas, por lo menos 50 horas, o por lo menos 100 horas.

19. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que es humana, humanizada, con afinidad madurada, o una combinación de las mismas.

20. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende además un dominio Fc.

21. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende además un agente anticancerígeno.

22. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 21, en donde el agente anticancerígeno se conjuga con la proteína de unión a BCMA de dominio único.

P-2020/18892

Reivindicaciones presentadas como modificación voluntaria

Mayo 8, 2020

23. Una proteína de unión multiespecífica que comprende la proteína de unión a BCMA de dominio único según cualquiera de las reivindicaciones 1-22.