

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo heterodimérico que comprende:

- a) un dominio de unión CD3;
- b) un dominio de unión CD123; y
- c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc;

en donde dicho dominio de unión CD123 comprende un dominio pesado variable (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 440, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 441, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 442; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 444, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 445, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 446;

en donde dicho dominio de unión CD3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 o 47, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 o 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG o RIRSKANNYATAYADSVKG, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 o 49, HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY, HGNFGDNYVSWFAY, HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY, HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY, HGNFGDQYVSWFDY o HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 o 51, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 7, 16, 25, 34, 43 o 52, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 o 53.

2. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1, que comprende:

- a) un primer monómero que comprende:
 - i) un primer dominio Fc;
 - ii) un dominio de unión CD3;
- b) un segundo monómero que comprende:
 - i) un dominio pesado variable; y
 - ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio Fc; y

c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante;

en donde dicho dominio ligero variable comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 444, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 445, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 446; y en donde dicho dominio pesado variable comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 440, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 441, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 442.

3. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1 o 2, en donde dicho dominio pesado variable comprende la SEQ ID NO: 439.
4. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho dominio ligero variable comprende la SEQ ID NO: 443.
5. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde los dominios Fc comprenden una variante de ablación seleccionada del grupo que consiste en: G236R; S239G; S239K; S239Q; S239R; V266D; S267K; S267R; H268K; E269R; 299R; 299K; K322A; A327G; A327L; A327N; A327Q; L328E; L328R; P329A; P329H; P329K; A330L; A330S/P331S; I332K; I332R; V266D/A327Q; V266D/P329K; S267R/A327Q; S267R/P329K; G236R/L328R; E233P/L234V/L235A/G236del/S239K; E233P/L234V/L235A/G236del/S267K; E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G; E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G; E233P/L234V/L235A/G236del; S239K/S267K y 267K/P329K
6. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el primer o segundo dominio Fc comprende una variante pI seleccionada del grupo que consiste en pI_ISO(-); pI_(-)_isostérico_A; pI_(-)_isostérico_B; pI_ISO(+RR); pI_ISO(+); pI_(+)_isostérico_A; pI_(+)_isostérico_B; pI_(+)_isostérico_E269Q/E272Q; pI_(+)_isostérico_E269Q/E283Q; pI_(+)_isostérico_E272Q/E283Q; y pI_(+)_isostérico_E269Q.
7. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el primer y segundo dominio Fc comprenden un par de conjuntos de variantes de heterodimerización, incluyendo variantes estéricas, sesgadas y pI.
8. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el primer y segundo dominio Fc tienen un conjunto de sustituciones de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en: L368D/K370S : S364K; L368D/K370S : S364K/E357L; L368D/K370S : S364K/E357Q; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368E/K370S : S364K; K370S : S364K; L368E/K370S : S364K/E357Q; K370S : S364K/E357Q; L368E/K370S : S364K/E357Q; y K370S : S364K/E357Q.
9. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho primer dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos S364K/E357Q y dicho segundo dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos L368D/K370S.

10. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho segundo dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D.
11. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde dichos primer y segundo dominio Fc cada uno comprende las sustituciones de aminoácidos E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.
12. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho dominio de unión CD3 es un scFv que comprende un enlazador seleccionado del grupo que consiste en un enlazador scFv con carga positiva, un enlazador scFv con carga negativa y un enlazador scFv.
13. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 12, en donde el scFv comprende un enlazador (SGKPG)*4.
14. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde dicho dominio de unión CD3 es un scFv anti-CD3.
15. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho dominio de unión CD3 comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 216 y una VL que comprende la SEQ ID: 217.
16. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde dicho dominio de unión CD3 comprende la SEQ ID NO: 215.
17. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, que comprende:
 - a) un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 324;
 - b) un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 323; y
 - c) una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 325.
18. Una composición que comprende:
 - a) un primer ácido nucleico que codifica dicho primer monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17;
 - b) un segundo ácido nucleico que codifica dicho segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17; y

c) un tercer ácido nucleico que codifica dicha cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.

19. Una composición que comprende:

a) un primer vector de expresión que comprende dicho primer ácido nucleico de la Reivindicación 18;

b) un segundo vector de expresión que comprende dicho segundo ácido nucleico de la Reivindicación 18; y

c) un tercer vector de expresión que comprende dicho tercer ácido nucleico de la Reivindicación 18.

20. Una célula aislada que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica dicho primer monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19;

b) un segundo ácido nucleico que codifica dicho segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19; y

c) un tercer ácido nucleico que codifica dicha cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19.

21. Una célula aislada que comprende la composición de la Reivindicación 18 o 19.

22. Una célula aislada que expresa el anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19.

23. Un método para preparar un anticuerpo heterodimérico que comprende cultivar la célula de cualquiera de las Reivindicaciones 20, 21 o 22 y aislar dicho anticuerpo heterodimérico.

24. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19.
