

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2020/0002310**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y CD123” (nuevo título)

Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **3665** del 01 de abril de 2020, y para el cual solicite prórroga oportunamente el 26 de junio de 2020, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al título de la solicitud

Siguiendo las amables sugerencias del examinador, se ha modificado el título de la solicitud, así:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y CD123”

Por lo tanto, el título refleja con mayor claridad el objeto reivindicado.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.

Específicamente, se ha modificado el contenido de las anteriores reivindicaciones 1, 9, 14 y 15 (renumeradas como reivindicaciones 1 y 14-16).

De otro lado, no se incluye las anteriores reivindicaciones 2 a 8, 10 a 12 y 13.

Se ha incorporado las nuevas reivindicaciones 2-13, dirigidas a modalidades preferidas de la invención, según el soporte encontrado en la Descripción.

No se ha adicionado materia nueva, por medio de estas reivindicaciones modificadas.

3. Excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso

Teniendo en cuenta que las anteriores reivindicaciones 10 a 13 no han sido incluidas en esta oportunidad, se superan estas objeciones.

4. Claridad del pliego reivindicatorio

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas. En particular:

- El examinador ha objetado la expresión “en donde la otra de la primera”, en las reivindicaciones 1 a 8.

En este sentido, se desea manifestar que el objeto de las anteriores reivindicaciones 2 a 8 se ha incorporado a la reivindicación 1 y se ha ajustado la definición de las diferentes modalidades, por lo que la invención se presenta de forma más clara. Las nuevas reivindicaciones no incluyen la expresión objetada.

- El examinador ha objetado la expresión “al menos”, en las reivindicaciones 1 a 8.

Teniendo en cuenta que el objeto de las anteriores reivindicaciones 2 a 8 se ha incorporado en la reivindicación 1, y que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar “*Una proteína de unión similar a un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y CD123*”, esta objeción ya no es aplicable.

- El examinador considera que las reivindicaciones 1-8 no son concisas, toda vez que se presentan reivindicaciones independientes que reclaman una proteína de unión similar a un anticuerpo que se une específicamente a CD3ε y CD123, con estructuras similares.

Tal como se ha indicado anteriormente, el objeto de las anteriores reivindicaciones 2-8 ha sido incorporado a la reivindicación 1. De otro lado, las nuevas reivindicaciones 2-16 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1. Por lo tanto, se supera esta objeción.

- Señala el examinador que la reivindicación 9 no es clara debido a que se menciona “*Una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8*”. Sin embargo, esta debería describirse como una proteína de unión.

La nueva reivindicación 14 (anterior reivindicación 9) ha sido modificada para mencionar: “*Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión similar*”

a un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable”, superando esta objeción.

- El examinador afirma que las reivindicaciones 2 y 6 no son concisas por que reclaman de forma repetitiva un anticuerpo que comprende los CDRs: 6, 7, 8, 10, KVS, 11, 375, 376, 377, 378, WAS y 379.

A este respecto, se desea manifestar que no nos encontramos de acuerdo con la afirmación del examinador, por cuanto el objeto de las reivindicaciones 2 y 6, que se ha incorporado en la reivindicación 1, está dirigido a proteínas de unión similares a anticuerpos que no son las mismas. Además, aunque las anteriores reivindicaciones 2 y 6 no han sido incluidas en esta oportunidad, la nueva reivindicación 1 ahora define proteínas de unión similares a anticuerpo que tienen una de dieciséis combinaciones **diferentes** de CDR (véase la reivindicación 1, subpartes (c), (d), (g), (h), (k), (l), (o), (p), (s), (t), (w), (x), (aa), (bb), (ee) y (ff)).

- El examinador considera que las reivindicaciones 4 y 7 no son concisas porque reclaman de forma repetitiva un anticuerpo que comprende los CDRs: 13, 14, 15, 17, KVS, 11, 375, 376, 377, 378, WAS y 379.

A este respecto, se desea manifestar que no nos encontramos de acuerdo con la afirmación del examinador, por cuanto el objeto de las reivindicaciones 4 y 7, que se ha incorporado en la reivindicación 1, está dirigido a proteínas de unión similares a anticuerpos que no son las mismas. Además, aunque las anteriores reivindicaciones 4 y 7 no han sido incluidas en esta oportunidad, la nueva reivindicación 1 define proteínas de unión de tipo anticuerpo que tienen una de dieciséis combinaciones **diferentes** de CDR (véase la reivindicación 1, subpartes (c), (d), (g), (h), (k), (l), (o), (p), (s), (t), (w), (x), (aa), (bb), (ee) y (ff)).

De esta manera, se superan las objeciones formuladas por el examinador y puede establecerse que la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. **Listado de secuencias**

De conformidad con la solicitud del examinador, se anexa en archivo separado tipo .txt, el listado de secuencias para esta solicitud, de acuerdo con el estándar ST. 25.

6. **Nivel inventivo**

El examinador considera que el documento D1: *“Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells”* afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

A este respecto, deseamos manifestar nuestro desacuerdo con la opinión del examinador, por cuanto D1 no anticipa ni hace obvio el objeto reivindicado.

Las reivindicaciones de la solicitud están dirigidas a proteínas de unión similares a anticuerpos que se unen específicamente a CD3ε y CD123 humanos, composiciones farmacéuticas que comprenden proteínas de unión similares a anticuerpos, ácidos nucleicos que codifican proteínas de unión similares a anticuerpos y líneas celulares transformadas por dichos ácidos nucleicos, en los que las proteínas de unión similares a anticuerpo comprenden los dominios variables de cadena pesada o cadena ligera o regiones determinantes de complementariedad (CDR) enumeradas en las reivindicaciones. Se puede encontrar soporte para las secuencias enumeradas en las reivindicaciones en la presente solicitud en, por ejemplo, página 30, línea 14 a página 40, línea 18; página 62, línea 32 a página 66, línea 7; página 76, línea 1 a página 79, línea 20; página 100, líneas 10-20; página 109, línea 4 a página 11, línea 9; página 112, línea 7 a página 113, línea 19; página 113, línea 23 a página 115, línea 7; página 117, líneas 19-31; página 126, línea 24 a página 127, línea 32; página 132, líneas 11-17; página 133, líneas 7-34; página 134, líneas 1-12; y página 135, línea 10 a página 136, línea 31 de la Publicación Internacional No. WO 2016/116626 A1. Las secuencias enumeradas en las reivindicaciones pendientes no se revelan en D1 y, por lo tanto, este documento no las anticipa.

El examinador afirma que la diferencia entre la estructura biespecífica descrita en D1 y las proteínas de unión similares a anticuerpo de las presentes reivindicaciones son las secuencias de aminoácidos para las proteínas de unión similares a anticuerpo CD3ε/CD123. El examinador también afirma que el problema técnico que se pretende resolver con la presente solicitud es la modificación de la proteína biespecífica de D1 para obtener una proteína de unión con una afinidad de unión a CD3ε de 0,1 a 8 nM o de 0,1 a 4 nM y una afinidad de unión a CD123 de 0,1 nM a 2 nM o de 0,1 nM a 1 nM. El examinador además afirma que D1 describe secuencias con unión comparable para una molécula CD123xCD3 de inmunofusión biespecífica monocatenaria. El examinador concluye que un experto en la técnica podría haber utilizado técnicas conocidas para modificar las moléculas de D1 a fin de producir las proteínas de unión similares a anticuerpo de la presente solicitud, las cuales se unen a CD3ε/CD123 con afinidades similares.

No estamos de acuerdo con la opinión del examinador. En particular, D1 describe una inmunofusión de Fv monocatenario biespecífico (scFv) que se dirige a CD123⁺ (ver Figura 1 de D1). La inmunofusión scFv biespecífica (Blf) contiene un ScFv anti-CD123 fusionado en el extremo N-terminal de la IgG1 humana, una bisagra-C_H2-C_H3 y un ScFv anti-CD3 fusionado en el extremo C (CD123xCD3 Blf; ver Figura 1B de D1). El anti-CD3 monocatenario se derivó de UCHT1. D1 describe que el CD123xCD3 Blf biespecífico tiene una afinidad de unión a células T reducida en comparación con UCHT1, lo que *“ayudaría a prevenir la activación inespecífica de células T”* (véase el párrafo 104 de D1). Sin embargo, D1 no proporciona caracterización alguna de la activación de células T inducida por CD123xCD3 Blf en ausencia de células diana.

En contraste con la divulgación de D1, la presente solicitud describe una configuración de doble variable cruzada (CODV) de anticuerpos biespecíficos. La molécula CODV de las reivindicaciones pendientes comprende dos cadenas polipeptídicas, en las que las cadenas polipeptídicas forman un par cruzado cadena ligera-cadena pesada para formar dos sitios de unión al antígeno (ver página 76, líneas 1-21; página 118, líneas 1-

21 de la Publicación Internacional No. WO 2016/116626 A1). Es importante destacar que el formato CODV permite la intercambiabilidad de dominios variables con retención de plegamiento y afinidad de unión final (ver página 75, líneas 23-26 de la Publicación Internacional No. WO 2016/116626 A1). La estructura única de CODV y sus secuencias específicas dan como resultado proteínas de unión biespecíficas de tipo anticuerpo CD123 x CD3 que inducen baja activación de células T en ausencia de células diana (células que expresan CD123), pero alta activación de células T en presencia de células diana (ver, por ejemplo, la página 2, línea 21 a la página 3, línea 7 de la Publicación Internacional No. WO 2016/116626 A1). Un experto en la técnica no habría llegado de forma obvia a la estructura CODV de las presentes reivindicaciones ni habría logrado los sorprendentes efectos técnicos, basado en las enseñanzas de D1.

Además, D1 reconoce que las moléculas scFv descritas allí tienen una afinidad de unión reducida de dos órdenes de magnitud a la CD3 de la superficie celular (véase, por ejemplo, la página 568 de D1). En contraste, las proteínas de unión similar a anticuerpo de las reivindicaciones pendientes comprenden combinaciones novedosas de secuencias en formato CODV que superan esta limitación técnica (ver página 75, líneas 23-26 de la Publicación Internacional No. WO 2016/116626 A1).

Por lo tanto, la presente solicitud describe proteínas de unión similares a anticuerpo que exhiben efectos técnicos sorprendentes sobre las moléculas ScFv descritas en D1 y, por lo tanto, el objeto reivindicado de la presente solicitud no carece de actividad inventiva en vista de D1. De acuerdo con esto, debido a que el objeto de la reivindicación 1 exhibe efectos técnicos sorprendentes sobre D1, se deduce que las reivindicaciones 2-16, que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, también tienen un efecto técnico sorprendente sobre D1, por al menos las mismas razones.

Por lo tanto, la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Recibo por una reivindicación adicional

Se anexa recibo por la presentación de una (1) reivindicación adicional a las quince (15) iniciales presentadas y pagadas.

9. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Recibo por la presentación de una (1) reivindicación adicional a las quince (15) iniciales presentadas y pagadas.
- Listado de secuencias de acuerdo con el estándar ST. 25.

Señora Directora,

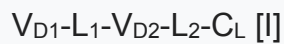


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

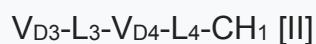
Bogotá, D.C.
MCA/jms
P5338
RESPUESTA AO3665

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión similar a un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε y CD123 humanos, que comprende dos cadenas de polipéptidos que forman dos sitios de unión a antígeno, en donde un primer polipéptido tiene una estructura representada por la fórmula [I]:



y un segundo polipéptido tiene una estructura representada por la fórmula [II]:



donde:

V_{D1} es un dominio variable de la cadena pesada o ligera de una primera inmunoglobulina;

V_{D2} es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una segunda inmunoglobulina;

V_{D3} es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha segunda inmunoglobulina;

V_{D4} es un dominio variable de la cadena pesada o ligera de dicha primera inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de una inmunoglobulina;

CH_1 es un dominio constante de cadena pesada de CH_1 de una inmunoglobulina;

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos;

en donde el primer y el segundo polipéptidos forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada;

en donde V_{D1} y V_{D2} son ambos dominios variables de cadenas ligeras o dominios variables de cadenas pesadas, y V_{D3} y V_{D4} son ambos dominios variables de cadenas pesadas si V_{D1} y V_{D2} son dominios variables de cadenas ligeras, o V_{D3} y V_{D4} son ambos dominios variables de cadenas ligeras si V_{D1} y V_{D2} son dominios variables de cadenas pesadas; y

en donde:

a) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 383, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385; o

b) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 383, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385; o

c) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende un CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, un CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, un CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende un CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142, un CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y un CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384, un CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382, y un dominio variable de cadena ligera que comprende un CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, un CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

d) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381, una CDR2-H que tiene la secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 384, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

e) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

f) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

g) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

h) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

i) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

j) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

k) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, una CDR2-L que tiene la

secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

l) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

m) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

n) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

o) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

p) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia

de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

q) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

r) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

s) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

t) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, una CDR2-H que tiene la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

u) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

v) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

w) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

x) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

y) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

z) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308; o

aa) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

bb) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 375, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 377, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379; o

cc) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230; o

dd) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230; o

ee) la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 231, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos RDD, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232; o

ff) la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una

CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 231, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos RDD, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232.

2. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379.

3. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142, una CDR2-L que tiene la secuencia de

aminoácidos KVS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384, una CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379.

4. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; y

la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 383 y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385.

5. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD3ε humano y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; y

la primera inmunoglobulina es un anticuerpo que específicamente se une a CD123 y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 383 y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385.

6. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 1, en donde V_{D1} comprende una CDR1-L que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 378, una CDR2-L que comprende una secuencia de aminoácidos de WAS, y una CDR3-L que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 379;

V_{D2} comprende una CDR4-L que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 142, una CDR5-L que comprende una secuencia de aminoácidos de KVS, y una CDR6-L que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 11;

V_{D3} comprende una CDR1-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 6, una CDR2-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 7, y una CDR3-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 8; y

V_{D4} comprende una CDR4-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 381, una CDR5-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 384, y una CDR6-H que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 382.

7. La proteína de unión similar a un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:

- (a) tanto L₁ como L₃ son 0 residuos de aminoácidos; y / o
- (b) L₄ es 0 residuos de aminoácidos.

8. La proteína de unión similar a un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

L₁ comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 389;
L₂ comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 389; y
L₃ y L₄ tienen 0 aminoácidos de longitud.

9. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 8, en donde:

V_{D1} comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 385;
V_{D2} comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 141;
V_{D3} comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 138;
V_{D4} comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 383;
C_L comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 310; y
C_{H1} comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 313.

10. La proteína de unión similar a un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el polipéptido de fórmula [II] comprende además un dominio Fc.

11. La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 10, en donde el polipéptido de fórmula [I] comprende además un dominio Fc (Fc₂).

- 12.** La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 10, que comprende además una tercera cadena polipeptídica que comprende un dominio Fc (Fc₃).
- 13.** La proteína de unión similar a un anticuerpo de la reivindicación 11, en donde:
Fc comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 394; y
Fc2 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 392.
- 14.** Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión similar a un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.** Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de unión similar a un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 16.** Una línea celular que ha sido transformada por un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 15.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002310
Recibo: 20-61246
Fecha: 12/08/2020

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 430963
CUS: 710313686

Patente PCT

ANTICUERPOS ANTI-CD3, ANTICUERPOS ANTI-CD123 Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y/O CD123

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 42,000	\$ 42,000
TOTAL					\$ 42,000