

REIVINDICACIONES

1. Un constructo de anticuerpo bioespecífico de cadena sencilla extendida de vida-media que comprende al menos tres dominios en un orden de amino a carboxilo, en donde:
 - un primer dominio se une a un antígeno de superficie de una célula diana, en donde el antígeno de la superficie celular diana es un antígeno tumoral;
 - un segundo dominio se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε de humano y/o de *Macaca*; y
 - un tercer dominio comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico, en donde dicho tercer dominio comprende en un orden amino a carboxilo:

bisagra-CH2-CH3-enlazador-bisagra-CH2-CH3,

en el que el sitio de glicosilación en la posición 314 de Kabat de los dominios CH2 en el tercer dominio de la construcción del anticuerpo se elimina mediante una sustitución N314G, en el que el dominio CH2 comprende un puente disulfuro de cisteína intradominio y en el que la construcción del anticuerpo preferiblemente no muestra T inespecífica activación celular.

2. El constructo de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde cada uno de dichos monómeros polipeptídicos tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de SEQ ID NO: 17-24.
3. El constructo de anticuerpo de las reivindicaciones 1 o 2, en donde
 - (i) el primer dominio comprende dos dominios variables de anticuerpo y el segundo dominio comprende dos dominios variables de anticuerpo;
 - (ii) el primer dominio comprende un dominio variable de anticuerpo y el segundo dominio comprende dos dominios variables de anticuerpo;
 - (iii) el primer dominio comprende dos dominios variables de anticuerpo y el segundo dominio comprende un dominio variable de anticuerpo; o

- (iv) el primer dominio comprende un dominio variable de anticuerpo y el segundo dominio comprende un dominio variable de anticuerpo.
4. El constructo de anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los dominios primero y segundo están fusionados al tercer dominio mediante un enlazador peptídico.
5. El constructo de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el constructo de anticuerpo comprende en un orden desde el extremo amino al extremo carboxilo:
- (a) el primer dominio;
 - (b) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-3;
 - (c) el segundo dominio;
 - (d) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 9, 10, 11 y 12;
 - (e) el primer monómero polipeptídico del tercer dominio;
 - (f) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5, 6, 7 y 8;
y
 - (g) el segundo monómero polipeptídico del tercer dominio.
6. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antígeno tumoral está seleccionado a partir del grupo que consiste en CDH19, MSLN, DLL3, FLT3, EGFRvIII, CD33, CD19, CD20, y CD70.
7. El constructo de anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en donde el constructo de anticuerpo comprende en un orden desde el extremo amino al extremo carboxilo:
- (a) el primer dominio que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 52, 70, 58, 76, 88, 106, 124, 94, 112, 130, 142, 160, 178, 148, 166, 184, 196, 214, 232, 202, 220, 238, 250, 266, 282, 298, 255, 271, 287, 303, 322, 338, 354, 370,

P-2018/15758 (NC2018/0009112)
Reivindicaciones modificadas con la RTA a AO 8460
Noviembre 25, 2020

386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 327, 343, 359, 375, 391, 407, 423, 439, 455, 471, 487, 503, 519, 353, 551, 592, 608, 624, 640, 656, 672, 688, 704, 720, 736, 752, 768, 784, 800, 816, 832, 848, 864, 880, 896, 912, 928, 944, 960, 976, 992, 1008, 1024, 1040, 1056, 1072, 1088, 1104, 1120, 1136, 1152, 1168, 1184, 597, 613, 629, 645, 661, 677, 693, 709, 725, 741, 757, 773, 789, 805, 821, 837, 853, 869, 885, 901, 917, 933, 949, 965, 981, 997, 1013, 1029, 1045, 1061, 1077, 1093, 1109, 1125, 1141, 1157, 1173, 1189, 1277, 1289, 1301, 1313, 1325, 1337, 1349, 1361, 1373, 1385, 1397, 1409, 1421, 1433, 1445;

- (b) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-3;
 - (c) el segundo dominio que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187 de WO 2008/119567 o en SEQ ID NO: 15;
 - (d) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 9, 10, 11 y 12;
 - (e) el primer monómero polipeptídico del tercer dominio que tiene una secuencia polipeptídica seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 17-24;
 - (f) un enlazador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5, 6, 7 y 8;
y
 - (g) el segundo monómero polipeptídico del tercer dominio que tiene una secuencia polipeptídica seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 17-24.
8. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7, que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en:
- (a) SEQ ID NOs: 54, 55, 60, y 61;
 - (b) SEQ ID NOs: 72, 73, 78, y 79;
 - (c) SEQ ID NOs: 90, 91, 96, 97, 108, 109, 114, y 115;

- (d) SEQ ID NOs: 144, 145, 150, 151, 162, 163, 168, 169, 180, 181, 186, y 187;
 - (e) SEQ ID NOs: 198, 199, 204, 205, 216, 217, 222, 223, 234, 235, 240, y 241;
 - (f) SEQ ID NOs: 252, 306, 257, 307, 268, 308, 273, 309, 284, 310, 289, 311, 300, 312, 305, y 313;
 - (g) SEQ ID NOs: 324, 554, 329, 555, 340, 556, 345, 557, 356, 558, 361, 559, 372, 560, 377, 561, 388, 562, 393, 563, 404, 564, 409, 565, 420, 566, 425, 567, 436, 568, 441, 569, 452, 570, 457, 571, 468, 572, 473, 573, 484, 574, 489, 575, 500, 576, 505, 577, 516, 578, 521, 579, 532, 580, 537, 581, 548, 582, 553, y 583;
 - (h) SEQ ID NOs: 594, 610, 626, 642, 658, 674, 690, 706, 722, 738, 754, 77, 786, 802, 818, 834, 850, 866, 882, 898, 914, 930, 946, 962, 978, 994, 1010, 1026, 1042, 1058, 1074, 1090, 1106, 1122, 1138, 1154, 1170, 1186, 599, 615, 631, 647, 663, 679, 695, 711, 727, 743, 759, 775, 791, 807, 823, 839, 855, 871, 887, 903, 919, 935, 951, 967, 983, 999, 1015, 1031, 1047, 1063, 1079, 1095, 1111, 1127, 1143, 1159, 1175, 1191, y 1192-1267;
 - (i) SEQ ID NO: 43; y
 - (j) SEQ ID Nos: 1279, 1280, 1291, 1292, 1303, 1304, 1315, 1316, 1327, 1328, 1339, 1340, 1351, 1352, 1363, 1364, 1375, 1376, 1387, 1388, 1399, 1400, 1411, 1412, 1423, 1424, 1435, 1436, 1447, 1448.
9. Un polinucleótido que codifica un constructo de anticuerpo como se define en las reivindicaciones 1 a 8.
10. Un vector que comprende un polinucleótido como se define en la reivindicación 9.
11. Una célula hospedadora transformada o transfectada con el polinucleótido como se define en la reivindicación 9 o con el vector como se define en la reivindicación 10.

P-2018/15758 (NC2018/0009112)
Reivindicaciones modificadas con la RTA a AO 8460
Noviembre 25, 2020

12. Un proceso para la producción de un constructo de anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho proceso comprende cultivar una célula hospedadora como se define en la reivindicación 11 bajo condiciones que permiten la expresión del constructo de anticuerpo como se define en las reivindicaciones 1 a 8 y recuperar el constructo de anticuerpo producido a partir del cultivo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un constructo de anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, o producido de acuerdo con el proceso de la reivindicación 12.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, la cual es estable durante al menos cuatro semanas a -20°C.