

LO QUE SE REIVINDICA ES

- 1) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno (i) se une a
 5 células que expresan el PSMA de *Pan troglodytes* recombinante, en donde la unión a las células se mide por citometría de flujo, y (ii) se une al dominio extracelular del PSMA de *Pan troglodytes* recombinante (sec. con núm. de ident.: 4) con una afinidad de aproximadamente 30 nM o menor, en donde la afinidad se mide mediante el ensayo de resonancia de plasmón de superficie Proteon XPR36.
- 10 2) El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes propiedades:
 - e) se une a las células LNCaP con una EC_{50} calculada de 20 nM o menor y se une a las células HEK que expresan el PSMA de *Macaca fascicularis* con una EC_{50} calculada de 40 nM o menor, en donde la diferencia en la
 15 EC_{50} calculada entre la unión a las células LNCaP y la unión a las células HEK que expresan el PSMA de *Macaca fascicularis* es 5 veces menor, y en donde la EC_{50} calculada se mide en un ensayo de unión de células enteras a 0 °C usando citometría de flujo,
 - f) se une al ECD del PSMA recombinante de humano (sec. con núm. de ident.:
 20 7), de *Pan troglodytes* (sec. con núm. de ident.: 4) y de *Macaca fascicularis* (sec. con núm. de ident.: 5) con un equilibrio constante de disociación (K_D) de 12 nM o menor, en donde la K_D se mide usando el sistema ProteOn XPR36 de ensayo de resonancia de plasmón de superficie de Proteon a +25 °C;

- g) muestra la destrucción mediada por células T de células LNCaP, células C42, células HEK que expresan el PSMA humano o células HEK que expresan el PSMA de *Macaca fascicularis* cuando se emparejan en un anticuerpo biespecífico con anticuerpo anti-CD3 CD3B219, en donde la destrucción mediada por células T se mide mediante cromógeno 51 o mediante el ensayo de activación de caspasa 3/7 o
- h) reconoce un epítipo conformacional en donde el epítipo comprende los residuos I138, F235, P237, G238, D244, Y299, Y300, Q303, K304, E307, y K324-P326 del PSMA humano (sec. con núm. de ident.: 3)
- 3) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente.
- 4) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 20, 21, 22, 23, 24, y 25, respectivamente.
- 5) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 26, 27, 28, 29 y 30, respectivamente.
- 6) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente.

- 7) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 42, 43, 11, 12 y 13, respectivamente.
- 8) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 44, 45, 46, 29 y 47, respectivamente.
- 9) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 48, 49, 50 y 51, respectivamente.
- 10) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 52, 49, 50 y 51, respectivamente.
- 11) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 8, 9, 10, 11, 12 y 13, respectivamente.
- 12) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 32, 33, 34, 12 y 35, respectivamente.
- 13) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 53, 54, 55, 23, 12 y 35, respectivamente.

- 14) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 122, 123, 124, 23, 12 y 24, respectivamente.
- 15) El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende una región variable de
5 cadena pesada (VH) de las sec. con núms. de ident.: 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 75, 77, 79, o 160.
- 16) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende una región variable de cadena ligera (VL) de las sec. con núms. de ident.: 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 61, 76, o 78.
- 17) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm.
10 de ident.: 62 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 63.
- 18) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 64 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65.
- 19) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 66 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67.
- 15 20) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 72 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 73.
- 21) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 74 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61.
- 22) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm.
20 de ident.: 75 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 76.
- 23) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 77 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 78.

- 24) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 79 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 78.
- 25) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 160 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65.
- 5 26) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 60 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61.
- 27) El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 68 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 69.
- El anticuerpo de la reivindicación 15, que comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 70 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 71.
- 10 28) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 42, 43, 11, 12 y 13, respectivamente.
- 29) El anticuerpo de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 74 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61.
- 15 30) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente.
- 31) El anticuerpo de la reivindicación 30, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 62 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 63.
- 20 32) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 26, 27, 28, 29 y 30, respectivamente.

33) El anticuerpo de la reivindicación 32, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 66 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67.

34) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente.

35) El anticuerpo de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 72 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 73.

36) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 122, 123, 124, 23, 12, y 24, respectivamente.

37) El anticuerpo de la reivindicación 36, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 160 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65.

38) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 8, 9, 10, 11, 12, y 13, respectivamente.

39) El anticuerpo de la reivindicación 38, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:60 y la VL de la sec. con núm. de ident.:61.

40) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 20, 21, 22, 23, 12, y 24, respectivamente.

41) El anticuerpo de la reivindicación 40, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:64 y la VL de la sec. con núm. de ident.:65.

- 42) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 32, 33, 34, 12 y 35, respectivamente.
- 43) El anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
5 sec. con núm. de ident.:70 y la VL de la sec. con núm. de ident.:71.
- 44) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 44, 45, 46, 29, y 47, respectivamente.
- 45) El anticuerpo de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
10 sec. con núm. de ident.:75 y la VL de la sec. con núm. de ident.:76.
- 46) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 48, 49, 50, y 51, respectivamente.
- 47) El anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
15 sec. con núm. de ident.:77 y la VL de la sec. con núm. de ident.:78.
- 48) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 52, 49, 50, y 51, respectivamente.
- 49) El anticuerpo de la reivindicación 48, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
20 sec. con núm. de ident.:79 y la VL de la sec. con núm. de ident.:78.
- 50) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 53, 54, 55, 23, 12, y 35, respectivamente.

- 51) El anticuerpo de la reivindicación 50, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:68 y la VL de la sec. con núm. de ident.:69.
- 52) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
5 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 130, 27, 28, 29, y 30, respectivamente.
- 53) El anticuerpo de la reivindicación 52, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.:67.
- 54) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
10 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 130, 27, 131, 29, y 132, respectivamente.
- 55) El anticuerpo de la reivindicación 54, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.:142.
- 56) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
15 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 130, 27, 28, 133, y 132, respectivamente.
- 57) El anticuerpo de la reivindicación 56, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.
- 58) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
20 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 134, 27, 28, 29, y 30, respectivamente.
- 59) El anticuerpo de la reivindicación 58, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:167.

- 60) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 135, 27, 28, 29, y 136, respectivamente.
- 61) El anticuerpo de la reivindicación 60, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
5 sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:144.
- 62) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 135, 27, 28, 29, y 30, respectivamente.
- 63) El anticuerpo de la reivindicación 62, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
10 sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:167.
- 64) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 135, 27, 131, 29, y 132, respectivamente.
- 65) El anticuerpo de la reivindicación 64, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
15 sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:142.
- 66) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 135, 27, 28, 133, y 132, respectivamente.
- 67) El anticuerpo de la reivindicación 66, en donde el anticuerpo comprende la VH de la
20 sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.
- 68) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 134, 27, 28, 29, y 136, respectivamente.

- 69) El anticuerpo de la reivindicación 68, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:144.
- 70) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
5 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 134, 27, 131, 29, y 132, respectivamente.
- 71) El anticuerpo de la reivindicación 70, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:142.
- 72) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
10 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 134, 27, 28, 133, y 132, respectivamente.
- 73) El anticuerpo de la reivindicación 72, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.
- 74) Un anticuerpo anti-PSMA recombinante aislado o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la
15 LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 137, 27, 28, 133, y 132, respectivamente.
- 75) El anticuerpo de la reivindicación 74, en donde el anticuerpo comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:141 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.
- 76) El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde el anticuerpo es humano o humanizado.
- 20 77) El anticuerpo de la reivindicación 76, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG4 o IgG1.
- 78) El anticuerpo de la reivindicación 77, que comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituciones en el Fc de anticuerpo.

79) El anticuerpo de la reivindicación 77, que comprende

- a) sustituciones L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S;
- b) sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S;
- c) sustituciones F234A, L235A, G237A, P238S y Q268A;
- 5 d) sustituciones L234A, L235A o L234A y L235A;
- e) sustituciones F234A, L235A o F234A y L235A; o
- f) una sustitución V234A, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice de la UE.

80) El anticuerpo de la reivindicación 79, que comprende las sustituciones S228P,

10 F234A y L235A, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice de la UE.

81) El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-80, en donde el anticuerpo es biespecífico.

82) El anticuerpo de la reivindicación 76, en donde el anticuerpo se une

15 específicamente al PSMA y se une específicamente al CD3, CD5, CD28, CD16, CD16A, CD25, CD38, CD44, CD56, CD69, CD94, CD335 (NKp46), CD336, (NKp44), CD337 (NKp30), NKp80, NKG2C y NKG2D, DNAM, NCR, CD18, CD89, CD18, CD32, CD64, CD64 y CD35.

83) Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de
20 las reivindicaciones 1-82 y un portador farmacéuticamente aceptable.

84) Un polinucleótido que codifica la VH del anticuerpo de la reivindicación 15, la VL del anticuerpo de la reivindicación 16, o la VH del anticuerpo y la VL del anticuerpo de la reivindicación 15 y 16.

- 85) Un polinucleótido que codifica la VH del anticuerpo, la VL del anticuerpo, o la VH del anticuerpo y la VL del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-75.
- 86) Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 84.
- 87) Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 85.
- 5 88) Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 86.
- 89) Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 87.
- 90) Un método para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 89 en condiciones en las que se expresa el anticuerpo, y recuperar el anticuerpo producido por la célula huésped.
- 10 91) Un método para tratar un cáncer en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-82 al sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.
- 92) El método de la reivindicación 91, en donde el cáncer es un tumor sólido, una
- 15 neoplasia o una neovascularización tumoral.
- 93) El método de la reivindicación 92, en donde el tumor sólido es un cáncer de próstata o un cáncer colorrectal, un cáncer gástrico, un carcinoma renal de células claras, un cáncer de vejiga, un cáncer de pulmón, un carcinoma de células escamosas, un glioma, un cáncer de mama, un cáncer de riñón, un trastorno neovascular, un
- 20 carcinoma renal de células claras (CRCC), un cáncer de páncreas, un cáncer de riñón, un cáncer de urotelio y un adenocarcinoma de hígado.

- 94) El método de la reivindicación 93, en donde el cáncer de próstata es un cáncer de próstata refractario, una neoplasia intraepitelial prostática, un cáncer de próstata independiente de andrógenos, un cáncer de próstata neoplásico.
- 5 95) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 90-94, en donde el anticuerpo se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 96) El método de la reivindicación 95, en donde el segundo agente terapéutico es un fármaco estándar para el tratamiento del tumor sólido o neoplasia maligna o una neovascularización tumoral.
- 10 97) El método de la reivindicación 96, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor hormonal, un agente antimicrotubular, un inhibidor de quinasa, un agente inmunomodulador, un inhibidor de topoisomerasa, un antimetabolito, un inhibidor mitótico, un agente alquilante, una antraciclina, un alcaloide vinca, un agente intercalante, un agente capaz de interferir con un trayecto de transducción de señal, un agente que promueve la apoptosis, un inhibidor del proteosoma o radiación.
- 15 98) El método de la reivindicación 96, en donde el segundo agente terapéutico es una vacuna.
- 99) El método de la reivindicación 98, en donde la vacuna es un polipéptido o fragmento de este, o un ADN o un ARN que codifica el polipéptido o fragmento de este expresado en células tumorales.
- 20 100) El método de la reivindicación 99, en donde el polipéptido es PSMA, mesotelina, EGFR o EGFRvIII.
- 101) El método de la reivindicación 95, en donde el segundo agente terapéutico se administra simultánea, secuencial o separadamente.

- 102) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 91-101, en donde el sujeto se trata o se está tratando con una terapia de radiación.
- 103) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 91-101, en donde el sujeto se ha sometido o se someterá a cirugía.
- 5 104) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 46 - 58, en donde el anticuerpo aislado comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 66 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67.
- 105) El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-82 para uso en terapia.
- 106) Un anticuerpo antiidiotípico que se une al anticuerpo de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-82.
- 107) Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio que se une específicamente al PSMA y un segundo dominio que se une específicamente al CD3, en donde el primer dominio comprende:
- a) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
15 con núm. de ident.: 31, 42, 43, 11, 12 y 13, respectivamente;
- b) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente;
- c) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 26, 27, 28, 29 y 30, respectivamente;
- 20 d) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente;
- e) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 122, 123, 124, 23, 12, y 24, respectivamente.

- f) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:8, 9, 10, 11, 12 y 13, respectivamente;
- g) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:14, 15, 16, 17, 18, y 19, respectivamente;
- 5 h) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:0, 21, 22, 23, 12, y 24, respectivamente;
- i) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:31, 32, 33, 34, 12, y 35, respectivamente;
- j) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
10 con núms. de ident.:31, 44, 45, 46, 29, y 47, respectivamente;
- k) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:36, 37, 48, 49, 50, y 51, respectivamente;
- l) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:53, 54, 55, 23, 12, y 35, respectivamente;
- 15 m) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 130, 27, 28, 29, y 30, respectivamente;
- n) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 130, 27, 131, 29, y 132, respectivamente;
- o) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
20 con núms. de ident.:25, 130, 27, 28, 133, y 132, respectivamente;
- p) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núm. de ident.:25, 134, 27, 28, 29, y 30, respectivamente;

- q) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núm. de ident.:25, 135, 27, 28, 29, y 136, respectivamente;
- r) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núm. de ident.:25, 135, 27, 28, 29, y 30, respectivamente;
- 5 s) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 135, 27, 131, 29, y 132, respectivamente;
- t) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 135, 27, 28, 133, y 132, respectivamente;
- u) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
10 con núms. de ident.:25, 134, 27, 28, 29, y 136, respectivamente;
- v) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 134, 27, 131, 29, y 132, respectivamente;
- w) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 134, 27, 28, 133, y 132, respectivamente; o
- 15 x) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 25, 137, 27, 28, 133, y 132, respectivamente.
- 108) El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 107, en donde el primer dominio
comprende:
- a) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
20 con núm. de ident.: 31, 42, 43, 11, 12 y 13, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 74 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61;

- b) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 62 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 63;
- c) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
5 con núms. de ident.: 25, 26, 27, 28, 29 y 30, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 66 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67;
- d) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 72 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 73;
- 10 e) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 122, 123, 124, 23, 12 y 24, respectivamente, y la VH de
la sec. con núm. de ident.: 160 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65;
- f) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 8, 9, 10, 11, 12 y 13, respectivamente, y la VH de las sec.
15 con núm. de ident.: 60 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61;
- g) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 62 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 63.
- h) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
20 con núms. de ident.: 20, 21, 22, 23, 12 y 24, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.: 64 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65.

- i) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:31, 32, 33, 34, 12 y 35, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:70 y la VL de la sec. con núm. de ident.:71.
- j) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
5 con núms. de ident.:31, 44, 45, 46, 29 y 47, respectivamente, la VH de la sec.
con núm. de ident.:75 y la VL de la sec. con núm. de ident.:76.
- k) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:36, 37, 48, 49, 50 y 51, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:77 y la VL de la sec. con núm. de ident.:78.
- 10 l) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:53, 54, 55, 23, 12 y 35, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:68 y la VL de la sec. con núm. de ident.:69.
- m) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 130, 27, 28, 29 y 30, respectivamente, y la VH de la
15 sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67.
- n) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.: 25, 130, 27, 131, 29 y 132, respectivamente, la VH de la
sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 142.
- o) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
20 con núms. de ident.:25, 130, 27, 28, 133, y 132, respectivamente, y la VH de
la sec. con núm. de ident.:138 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 143.

- p) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 134, 27, 28, 29, y 30, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:167.
- q) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
5 con núms. de ident.:25, 135, 27, 28, 29, y 136, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 144.
- r) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 135, 27, 28, 29, y 30, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 167.
- s) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
10 con núms. de ident.:25, 135, 27, 131, 29, y 132, respectivamente, y la VH de
la sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:142.
- t) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 135, 27, 28, 133 y 132, respectivamente, y la VH de la
15 sec. con núm. de ident.:140 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.
- u) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
con núms. de ident.:25, 134, 27, 28, 29, y 136, respectivamente; y la VH de la
sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:144;
- v) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec.
20 con núms. de ident.:25, 134, 27, 131, 29 y 132, respectivamente, y la VH de la
sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 142.

w) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.:25, 134, 27, 28, 133 y 132, respectivamente, y la VH de la sec. con núm. de ident.:139 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143. o

x) la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.:25, 137, 27, 28, 133 y 132, respectivamente, y la VH de las sec. con núms. de ident.:141 y la VL de la sec. con núm. de ident.:143.

109) Un anticuerpo biespecífico aislado contra PSMA/CD3 que comprende un primer dominio que (i) se une a células que expresan PSMA de *Pan troglodytes* recombinante, en donde la unión a las células se mide mediante citometría de flujo y (ii) se une al dominio extracelular del PSMA de *Pan troglodytes* recombinante (sec. con núm. de ident.: 4) con una afinidad de aproximadamente 30 nM o menor, en donde la afinidad se mide mediante ensayo de resonancia de plasmón de superficie de Proteon que se une específicamente al PSMA, y un segundo dominio que se une específicamente al CD3.

110) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en donde el anticuerpo

e) se une a células LNCaP con una EC_{50} calculada de 20 nM o menor y se une a células HEK que expresan PSMA de *Macaca fascicularis* con una EC_{50} calculada de 40 nM o menor, en donde la diferencia en la EC_{50} calculada entre la unión a las células LNCaP y la unión a las células HEK que expresan PSMA de *Macaca fascicularis* es 5 veces menor, y en donde la EC_{50} calculada se mide en un ensayo de unión de células enteras a 0 °C usando citometría de flujo,

- f) se une al ECD de PSMA recombinante de seres humanos (sec. con
núm. de ident.: 7), de *Pan troglodytes* (sec. con núm. de ident.: 4) y de
Macaca fascicularis (sec. con núm. de ident.: 5) con una constante de
disociación en equilibrio (KD) de 12 nM o menor, en donde la KD se
5 mide mediante el sistema ProteOn XPR36 de ensayo de resonancia de
plasmón de superficie de Proteon a +25 °C;
- g) muestra la destrucción mediada por células T de células LNCaP, células
C42, células HEK que expresan PSMA humano o células HEK que
expresan PSMA de *Macaca fascicularis*, en donde la destrucción
10 mediada por células T se mide mediante cromo-51 o mediante el ensayo
de activación de caspasa 3/7 o
- h) reconoce un epítipo conformacional, en donde el epítipo comprende los
residuos I138, F235, P237, G238, D244, Y299, Y300, Q303, K304, E307
y K324-P326 del PSMA humano (sec. con núm. de ident.:3)
- 15 111) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en
donde el anticuerpo se une a las células T.
- 112) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en
donde el primer dominio comprende
- g) la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1),
20 una HCDR2 y una HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 14, 15 y 16,
respectivamente; y la región determinante de complementariedad de cadena
ligera 1 (LCDR1), una LCDR2 y una LCDR3 de las sec. con núms. de ident.:
17, 18 y 19, respectivamente;

- h) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 20, 21 y 22, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 23, 12 y 24, respectivamente;
- 5 i) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 25, 26 y 27, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 28, 29 y 30, respectivamente;
- j) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 44 y 45, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 46, 29 y 47, respectivamente;
- 10 k) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 31, 42 y 43, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 11, 12 y 13, respectivamente; o
- l) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las sec. con núms. de ident.: 122, 123 y 124, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las sec. con
- 15 núms. de ident.: 23, 12 y 24, respectivamente.
- 113) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en donde el primer dominio comprende la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de las
- g) sec. con núms. de ident.: 14, 15 y 16, respectivamente;
- h) sec. con núms. de ident.: 20, 21 y 22, respectivamente;
- 20 i) sec. con núms. de ident.: 25, 26 y 27, respectivamente;
- j) sec. con núms. de ident.: 31, 44 y 45, respectivamente;
- k) sec. con núms. de ident.: 31, 42 y 43, respectivamente; o
- l) sec. con núms. de ident.: 122, 123 y 124, respectivamente.

114) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en donde el primer dominio comprende la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las

- g) sec. con núms. de ident.: 17, 18 y 19, respectivamente;
- h) sec. con núms. de ident.: 23, 12 y 24, respectivamente;
- 5 i) sec. con núms. de ident.: 28, 29 y 30, respectivamente;
- j) sec. con núms. de ident.: 46, 29 y 47, respectivamente;
- k) sec. con núms. de ident.: 11, 12 y 13, respectivamente; o
- l) sec. con núms. de ident.: 23, 12 y 24, respectivamente.

115) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, en

10 donde

- g) el primer dominio comprende una región variable de cadena pesada (VH) de la sec. con núm. de ident.: 62 y una región variable de cadena ligera (VL) de la sec. con núm. de ident.: 63, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105
- 15 h) el primer dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 64 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105;
- i) el primer dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 66 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 67, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105;
- 20 j) el primer dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 75 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 76, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105;

k) el primer dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 74 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 61, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105;

l) el primer dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 160 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 65, y el segundo dominio comprende la VH de la sec. con núm. de ident.: 104 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 105.

116) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, que comprende una primera cadena pesada (HC1), una primera cadena ligera (LC1), una segunda cadena pesada (HC2) y una segunda cadena ligera (LC2), en donde la HC1 y la LC1 comprenden las secuencias de aminoácidos de las

g) sec. con núms. de ident.: 84 y 85, respectivamente;

h) sec. con núms. de ident.: 86 y 87, respectivamente;

i) sec. con núms. de ident.: 88 y 89, respectivamente;

j) sec. con núms. de ident.: 125 y 91, respectivamente;

k) sec. con núms. de ident.: 94 y 95, respectivamente; o

l) sec. con núms. de ident.: 96 y 83, respectivamente.

117) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 116, en donde la HC2 y la LC2 comprenden las sec. con núms. de ident.: 110 y 111, respectivamente.

118) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 109, que comprende la HC1, la LC1, la HC2 y la LC2 de

g) sec. con núms. de ident.: 84, 85, 110 y 111, respectivamente;

h) sec. con núms. de ident.: 86, 87, 110 y 111, respectivamente;

- i) sec. con núms. de ident.: 88, 89, 110, 111, respectivamente;
- j) sec. con núms. de ident.: 125, 91, 110 y 111, respectivamente;
- k) sec. con núms. de ident.: 94, 95, 110 y 111, respectivamente;
- l) sec. con núms. de ident.: 96, 83, 110 y 111, respectivamente.

5 119) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de una cualquiera de las reivindicaciones 109 - 118, en donde el anticuerpo es humano o humanizado.

120) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 119, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

10 121) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 120, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG1 o IgG4.

122) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 120 o 121, que tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituciones en un Fc de anticuerpo.

15 123) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 121, que comprende:

- a) sustituciones L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S;
- b) sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S;
- c) sustituciones F234A, L235A, G237A, P238S y Q268A;
- d) sustituciones L234A, L235A o L234A y L235A;
- 20 e) sustituciones F234A, L235A o F234A y L235A;
- f) sustitución V234A; o
- g) sustituciones S228P, F234A y L235A, en donde la numeración de los residuos es de acuerdo con el índice de la UE.

124) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de una cualquiera de las reivindicaciones 109 - 123, que comprende al menos una sustitución en un dominio constante CH3 del anticuerpo.

125) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 124, en donde la sustitución en el dominio constante CH3 del anticuerpo es una sustitución 409R, F405L o F405L/R409K, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice de la UE.

126) El anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 124, en donde el anticuerpo comprende

a) una sustitución F405L en la HC1 y una sustitución 409R en la HC2, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG1;

b) las sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S y F405L en la HC1 y las sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S y 409R en la HC2, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG1; o

b) una sustitución S228P en la HC1 y una sustitución S228P, F405L y R409K en la HC2, en donde el anticuerpo es un isotipo IgG4.

127) Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de una cualquiera de las reivindicaciones 109-126 y un portador farmacéuticamente aceptable.

128) Un polinucleótido que codifica la HC1, LC1, HC2 o LC2 del anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 118.

129) Un vector que comprende el polinucleótido que codifica la HC1, la LC1, la HC2, la LC2, la HC1 y la LC1 o la HC2 y la LC2 de la reivindicación 128.

130) Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 129.

131) Un método para producir el anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 118, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 130 en condiciones en que el anticuerpo se expresa, y recuperar y purificar el anticuerpo

5 biespecífico contra PSMA X CD3 producido por la célula huésped.

132) Un método para producir el anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 de la reivindicación 118, que comprende:

a) combinar un anticuerpo monoespecífico bivalente contra PSMA que tiene dos HC1 idénticas y dos LC1 idénticas y un anticuerpo monoespecífico bivalente
10 contra CD3 que tiene dos HC2 idénticas y dos LC2 idénticas en una mezcla con una relación molar de aproximadamente 1:1;

b) introducir un agente reductor en la mezcla;

c) incubar la mezcla por aproximadamente noventa minutos a aproximadamente seis horas;

15 d) eliminar el agente reductor; y

e) purificar el anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 que comprende la HC1, la LC1, la HC2 y la LC2.

133) El método de la reivindicación 132, en donde el agente reductor es 2-mercaptoetanolamina (2-MEA).

20 134) El método de la reivindicación 133, en donde:

h) la 2-MEA está presente en una concentración de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 75 mM; y

i) la etapa de incubación se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 37 °C.

135) Un método para tratar un cáncer en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo biespecífico aislado PSMA X CD3

5 de una cualquiera de las reivindicaciones 109 - 126 al sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.

136) El método de la reivindicación 135, en donde el cáncer es un tumor sólido, neoplasia o una neovascularidad tumoral.

10 137) El método de la reivindicación 136, en donde el tumor sólido es un cáncer de próstata o un cáncer colorrectal, un cáncer gástrico, un carcinoma renal de células claras, un cáncer de vejiga, un cáncer de pulmón, un carcinoma de células escamosas, un glioma, un cáncer de mama, un cáncer de riñón, un trastorno neovascular, un carcinoma renal de células claras (CRCC), un cáncer de páncreas, un cáncer de riñón, un cáncer de urotelio o un adenocarcinoma de hígado.

15 138) El método de la reivindicación 137, en donde el cáncer de próstata es un cáncer de próstata refractario, una neoplasia intraepitelial prostática, un cáncer de próstata independiente de andrógenos, o un cáncer de próstata neoplásico.

139) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 - 138, en donde el anticuerpo se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

20 140) El método de la reivindicación 139, en donde el segundo agente terapéutico es un fármaco estándar para el tratamiento del tumor sólido o neoplasia o una neovascularidad tumoral.

141) El método de la reivindicación 139, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor hormonal, un agente antimicrotubular, un inhibidor de topoisomerasa, un antimetabolito, un inhibidor mitótico, un agente alquilante, una antraciclina, un alcaloide vinca, un agente intercalante, un agente capaz de interferir con un trayecto de transducción de señales, un agente que promueve la apoptosis, un inhibidor de proteosoma o radiación.

142) El método de la reivindicación 139, en donde el segundo agente terapéutico es una vacuna.

143) El método de la reivindicación 142, en donde la vacuna es un polipéptido o fragmento de este, o un ADN o un ARN que codifica el polipéptido o fragmento de este expresado en células tumorales.

144) El método de la reivindicación 143, en donde el polipéptido es PSMA, mesotelina, EGFR o EGFRvIII.

145) El método de la reivindicación 139, en donde el segundo agente terapéutico se administra simultánea, secuencial o separadamente.

146) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 - 145, en donde el sujeto se trata o se está tratando con terapia de radiación.

147) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 - 145, en donde el sujeto se ha sometido o se someterá a cirugía.

148) El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 - 145, en donde el primer dominio del anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:66 y la VL de la sec. con núm. de ident.:67, y el segundo

dominio del anticuerpo biespecífico contra PSMA X CD3 comprende la VH de la sec. con núm. de ident.:104 y la VL de la sec. con núm. de ident.:105.

149) El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 109 - 126 para usar en terapia.

- 5 150) Un anticuerpo antiidiotípico que se une al anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 109 - 126.