

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 24, 32, 44, 51 o 64 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende tres CDR de una VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, 28, 39, 48, 57 o 71.
2. El anticuerpo de la Reivindicación 1, en donde la VH comprende (i) una CDR1 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 33, 52 o 65; (ii) una CDR2 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, 25, 34, 45, 53 o 66; y (iii) una CDR3 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 35, 46 o 67; y/o en donde la región de VL comprende (i) una CDR1 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, 40, 58 o 72; (ii) una CDR2 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 42, 60 o 74; y (iii) una CDR3 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 42, 60 o 74.
3. El anticuerpo de la Reivindicación 2, en donde la VH comprende (i) una CDR1 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, (ii) una CDR2 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y (iii) una CDR3 de VH que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y/o en donde la VL comprende (i) una CDR1 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, (ii) una CDR2 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y (iii) una CDR3 de VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.
4. El anticuerpo de la Reivindicación 3, en donde la VH comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 24 o una variante de la misma con una o varias sustituciones de aminoácidos en los residuos que no están dentro de una CDR y/o la VL comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 28 o una variante de la misma con una o varias sustituciones de aminoácidos en los aminoácidos que no están dentro de una CDR.
5. El anticuerpo de la Reivindicación 3, en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 30 y una cadena pesada que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 27.
6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123, en donde el anticuerpo

comprende una región variable de cadena pesada producida por el vector de expresión con el No. de acceso ATCC PTA-124283 y una región variable de cadena ligera producida por el vector de expresión con el No. de acceso ATCC PTA-124284.

7. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123 y compete con el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para unirse a CD123.

8. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo comprende una etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo diseñada en un sitio específico.

9. El anticuerpo de la Reivindicación 8, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de Q, LQG, LLQGG (SEQ ID NO: 77), LLQG (SEQ ID NO: 78), LSLSQG (SEQ ID NO: 79), GGLLQGG (SEQ ID NO: 80), GLLQG (SEQ ID NO: 81), LLQ, GSPLAQSHGG (SEQ ID NO: 82), GLLQGGG (SEQ ID NO: 83), GLLQGG (SEQ ID NO: 84), GLLQ (SEQ ID NO: 85), LLQLLQGA (SEQ ID NO: 86), LLQGA (SEQ ID NO: 87), LLQYQGA (SEQ ID NO: 88), LLQGSG (SEQ ID NO: 89), LLQYQG (SEQ ID NO: 90), LLQLLQG (SEQ ID NO: 91), SLLQG (SEQ ID NO: 92), LLQLQ (SEQ ID NO: 93), LLQLLQ (SEQ ID NO: 94), LLQGR (SEQ ID NO: 95), LLQGPP (SEQ ID NO: 96), LLQGPA (SEQ ID NO: 97), GGLLQGPP (SEQ ID NO: 98), GGLLQGA (SEQ ID NO: 99), LLQGPGK (SEQ ID NO: 100), LLQGPG (SEQ ID NO: 101), LLQGP (SEQ ID NO: 102), LLQP (SEQ ID NO: 103), LLQPGK (SEQ ID NO: 104), LLQAPGK (SEQ ID NO: 105), LLQGAPG (SEQ ID NO: 106), LLQGAP (SEQ ID NO: 107) y LLQLQG (SEQ ID NO: 108).

10. El anticuerpo de la Reivindicación 11, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo es LLQG (SEQ ID NO: 78).

11. El anticuerpo de la Reivindicación 9 o 10, en donde el anticuerpo además comprende una modificación de aminoácidos en la posición 222, 340 o 370.

12. El anticuerpo de la Reivindicación 11, en donde la modificación de aminoácidos es una sustitución de lisina a arginina.

13. El anticuerpo de la Reivindicación 12, en donde la modificación de aminoácidos es K222R.

14. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo comprende un enlazador.

15. El anticuerpo de la Reivindicación 14, en donde el enlazador es un enlazador escindible.
16. El anticuerpo de la Reivindicación 14 o 15, en donde el enlazador se selecciona del grupo que consiste de Ac-Lys-Gly (acetil-lisina-glicina), ácido aminocaproico, Ac-Lys-β-Ala (acetil-lisina-β-alanina), amino-PEG2 (polietilenglicol)-C2, amino-PEG3-C2, amino-PEG6-C2, Ac-Lys-Val-Cit-PABC (acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo), amino-PEG6-C2-Val-Cit-PABC, aminocaproil-Val-Cit-PABC, [(3R,5R)-1-{3-[2-(2-aminoetoxi) etoxi]propanoil}piperidin-3,5-diil]bis-Val-Cit-PABC, [(3S,5S)-1-{3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]propanoil}piperidin-3,5-diil]bis-Val-Cit-PABC, putrescina y Ac-Lys-putrescina.
17. El anticuerpo de la Reivindicación 16, en donde el enlazador es Ac-Lys-Val-Cit-PABC (acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo).
18. Un conjugado del anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde el anticuerpo se conjuga con un agente.
19. El conjugado de la Reivindicación 18, en donde el agente se selecciona del grupo que consiste de un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un agente de formación de imágenes, una proteína terapéutica, un biopolímero y un oligonucleótido
20. El conjugado de la Reivindicación 19, en donde el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de una antraciclina, una auristatina, una campotecina, una combretastatina, un dímero CBI, un dímero de ciclopropilpirroloindolina (CPI), un dímero CTI, una dolastatina, una duocarmicina, una enediina, una geldanamicina, un dímero de indolin-benzodiazepina, una maitansina, una puromicina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, un taxano, un alcaloide de vinca, una tubulisina, una hemiasterlina, una espliceostatina, una pladienolida y estereoisómeros, isósteres, análogos o derivados de los mismos.
21. El conjugado de la Reivindicación 19 o 20, en donde el agente citotóxico es un dímero CPI.
22. El conjugado de la Reivindicación 21, en donde el dímero CPI es $C_{31}H_{31}Cl_2N_4O_7P$ o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye $C_{31}H_{31}Cl_2N_4O_7P.C_2HF_3O_2$.
23. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 21, en donde el conjugado comprende la fórmula: anticuerpo-(etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo)-(enlazador)-(agente citotóxico).

24. El conjugado de la Reivindicación 23, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo comprende una secuencia de aminoácidos LLQG (SEQ ID NO: 78) y en donde el enlazador comprende acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo.
25. El conjugado de la Reivindicación 23 o 24, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo se inserta en el anticuerpo en la posición E294-N297.
26. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 25, en donde el conjugado comprende una sustitución de aminoácidos de lisina a arginina en la posición 222 del anticuerpo, de acuerdo con la numeración del índice EU de Kabat.
27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 o el conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
28. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.
29. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 28.
30. Una célula huésped aislada que produce de forma recombinante el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.
31. Un método para producir un anticuerpo, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 30 bajo condiciones que resultan en la producción del anticuerpo y aislar el anticuerpo de la célula huésped o cultivo.
32. Un método para conjuguar un anticuerpo a AcLysValCitPABC-DMAE-CO_CPI-000638314 (AcLysPABC-CPI-8314) que comprende:
preparar una composición que comprende un anticuerpo y AcLysPABC-CPI-8314 en una solución amortiguadora que comprende KPO_4 de 30 a 100 mM y NaCl de 150 a 200 mM;
agregar transglutaminasa bacteriana a la composición; e
incubar la composición para permitir la conjugación del anticuerpo al AcLysPABC-CPI-8314.
33. El método de la Reivindicación 32, en donde el pH de la composición es de 7.
34. El método de la Reivindicación 32 o 33, en donde la composición comprende de 0.5 a 2 unidades (U) de transglutaminasa bacteriana por mg de anticuerpo.

35. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 34, en donde la composición comprende 1 U de transglutaminasa bacteriana por mg de anticuerpo.
36. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 35, en donde el AcLysPABC-CPI-8314 está presente en un exceso molar de 10 veces para el anticuerpo.
37. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 36, en donde la composición se incubaba a 25°C durante la noche con mezclado continuo.
38. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 37, en donde la composición además comprende sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 7.5% (v/v).
39. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 38, en donde la solución reguladora comprende KPO_4 30 mM y NaCl 150 mM.
40. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 38, en donde la solución reguladora comprende KPO_4 100 mM y NaCl 200 mM.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminaron las Reivindicaciones 32 a 38;
- las nuevas Reivindicaciones 32 a 40 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 39 a 47.