

REIVINDICACIONES

1. Una ~~combinación~~composición farmacéutica que comprende:

5 (A) ~~un anticuerpo anti-LY75, o una porción de unión a antígeno del mismo, que compite por la unión a LY75 con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2;~~

10 ~~— o~~

un anticuerpo anti-LY75, o una porción de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o porción del mismo:

a) una región variable de cadena pesada que comprende:

- i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 5;
- 15 ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 6; y
- iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 7; y

b) una región variable de cadena ligera que comprende:

- i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 8;
- ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 9; y
- 20 iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 10;

~~opcionalmente en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO anteriores comprenden independientemente uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos donde el anticuerpo anti-LY75, o la porción de unión a antígeno del mismo está covalentemente unido a~~

25 un fármaco, y donde dicho fármaco es un maitansinoide o un derivado del mismo;

y

(B) un anticuerpo anti-CD20, o una porción de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o porción del mismo:

a) una región variable de cadena pesada que comprende:

- 5 i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 40;
 ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 41; y
 iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 42; y

b) una región variable de cadena ligera que comprende:

- i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 43;
 10 ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 44; y
 iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 45;

~~opcionalmente en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO anteriores comprenden independientemente uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos;~~

15 ~~—— en donde la combinación farmacéutica está en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial, preferentemente para el tratamiento de cáncer.~~

~~2. —— Una combinación farmacéutica que comprende:~~

20 ~~(A) —— un anticuerpo anti-LY75, o una porción de unión a antígeno del mismo, que compite por la unión a LY75 con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2;~~

25 ~~—— o~~

- ~~un anticuerpo anti-LY75, o una porción de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o porción del mismo:~~
- ~~a) una región variable de cadena pesada que comprende:~~
- ~~i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 5;~~
- 5 ~~ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 6; y~~
- ~~iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 7; y~~
- ~~b) una región variable de cadena ligera que comprende:~~
- ~~i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 8;~~
- ~~ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 9; y~~
- 10 ~~iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 10;~~
- ~~opcionalmente en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO anteriores comprenden independientemente uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos;~~
- ~~e~~
- 15 ~~(B) ibrutinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,~~
- ~~en donde la combinación farmacéutica está en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial, preferentemente para el tratamiento de cáncer.~~
- 20 ~~3. Una combinación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO: 5-10 comprenden independientemente una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones de aminoácidos conservativas.~~
- 25 ~~4. Una combinación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3,~~

~~en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO: 5-10 comprenden independientemente una o dos sustituciones de aminoácidos conservativas.~~

2. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el anticuerpo LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo es internalizado por las células que expresan LY75.

53. La ~~combinación~~composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2~~una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,~~ en donde el anticuerpo LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que tiene ~~al menos un~~ 80 % a, ~~un 85 %, un 90 %, un 95 %, un 99 % o un~~ 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera que tiene ~~al menos un~~ 80 % a, ~~un 85 %, un 90 %, un 95 %, un 99 % o un~~ 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 2.

46. La ~~combinación~~composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el anticuerpo anti-LY75 es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano.

~~7. La combinación farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo anti-LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo comprende además un resto unido covalentemente.~~

~~8. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde~~

~~dicho resto es un fármaco.~~

~~9. — La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho fármaco es un maitansinoide o un derivado del mismo.~~

5

510. La combinacióncomposición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4la reivindicación 9, en donde dicho fármaco es DM4 o DM1.

10 ~~11. — Una combinación farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 10, en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO: 40-45 comprenden independientemente una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones de aminoácidos conservativas.~~

15 ~~12. — Una combinación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, en donde una cualquiera o más de las SEQ ID NO: 40-45 comprenden independientemente una o dos sustituciones de aminoácidos conservativas.~~

20 613. La combinacióncomposición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5o 3 a 12, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo quimérico ratón/humano o; un anticuerpo humanizado ~~o~~ un anticuerpo humano.

25 714. La combinacióncomposición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6o 3 a 13, en donde el anticuerpo anti-CD20 es

Rituximab.

815. La ~~combinación~~composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~714~~, en donde (A) y/o (B) comprenden adicionalmente uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

~~16. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la combinación farmacéutica está en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) o linfoma no hodgkiniano.~~

~~17. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además instrucciones para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento mediante la administración de (A) y (B) al paciente.~~

918. Un kit que comprende:

(i) un vector de expresión que comprende ADN que codifica las cadenas pesada y ligera del anticuerpo anti-LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1; y

(ii) un vector de expresión que comprende ADN que codifica las cadenas pesada y ligera del anticuerpo anti-CD20 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1.

1019. Una línea celular ~~—célula hospedadora~~ que comprende vectores de expresión que comprenden ácidos nucleicos que codifican:

(i) la cadena pesada del anticuerpo anti-LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1;

5 (ii) la cadena ligera del anticuerpo anti-LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1;

(iii) la cadena pesada del anticuerpo anti-CD20 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1; y

10 (iv) la cadena ligera del anticuerpo anti-CD20 o una porción de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1.

11. Un kit de partes que comprende:

(A) un anticuerpo anti-LY75, o una porción de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o porción del mismo:

15 a) una región variable de cadena pesada que comprende:

i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 5;

ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 6; y

iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 7; y

b) una región variable de cadena ligera que comprende:

20 i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 8;

ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 9; y

iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 10;

donde el anticuerpo anti-LY75, o la porción de unión a antígeno del mismo está covalentemente unido a un fármaco, y donde dicho fármaco es un maitansinoide o un derivado del mismo;

25

y

(B) un anticuerpo anti-CD20, o una porción de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o porción del mismo:

a) una región variable de cadena pesada que comprende:

- 5 i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 40;
ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 41; y
iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 42; y

b) una región variable de cadena ligera que comprende:

- i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 43;
 10 ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 44; y
iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 45.

15 12. El kit de partes como se reivindica en la reivindicación 11, en donde el anticuerpo LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo es internalizado por las células que expresan LY75.

20 13. El kit de partes como se reivindica en la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el anticuerpo LY75 o una porción de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que tiene 80 % a 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera que tiene 80 % a 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 2.

25 14. El kit de partes como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el anticuerpo anti-LY75 es un anticuerpo

monoclonal IgG1 humano.

15. El kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde dicho fármaco es DM4 o DM1.

5

16. El kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo quimérico ratón/humano o un anticuerpo humanizado.

10

17. El kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 16, en donde el anticuerpo anti-CD20 es Rituximab.

18. El kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en donde (A) y/o (B) comprenden adicionalmente uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15