

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), en donde

(a) la V_H comprende una secuencia CDR1 de V_H , una secuencia CDR2 de V_H y una secuencia CDR3 de V_H seleccionadas entre el grupo que consiste en

- (i) la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4 y la SEQ ID NO: 5, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 13, la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 15, respectivamente;
- (iii) la SEQ ID NO: 23, la SEQ ID NO: 24 y la SEQ ID NO: 25, respectivamente; y
- (iv) la SEQ ID NO: 33, la SEQ ID NO: 34 y la SEQ ID NO: 35, respectivamente; y/o

(b) la V_L comprende una secuencia CDR1 de V_L , una secuencia CDR2 de V_L y una secuencia CDR3 de V_L seleccionadas entre el grupo que consiste en

- (i) la SEQ ID NO: 8, la SEQ ID NO: 9 y la SEQ ID NO: 10, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 18, la SEQ ID NO: 19 y la SEQ ID NO: 20, respectivamente;
- (iii) la SEQ ID NO: 28, la SEQ ID NO: 29 y la SEQ ID NO: 30, respectivamente; y
- (iv) la SEQ ID NO: 38, la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 40, respectivamente.

2. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), en donde:

(a) el V_H comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, la SEQ ID NO: 12, la SEQ ID NO: 22 y la SEQ ID NO: 32; y/o

(b) la V_L comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 7, la SEQ ID NO: 17, la SEQ ID NO: 27 y la SEQ ID NO: 37.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, en donde la secuencia de aminoácidos V_H y la secuencia de aminoácidos V_L se seleccionan entre el grupo que consiste en:

la SEQ ID NO: 2 y la SEQ ID NO: 7 (7-I1-B, respectivamente;

la SEQ ID NO: 12 y la SEQ ID NO: 17 (2-C8-A, respectivamente;

la SEQ ID NO: 22 y la SEQ ID NO: 27 (10-O18-A, respectivamente; y

la SEQ ID NO: 32 y la SEQ ID NO: 37 (6-G23-F, respectivamente.

4. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende:

(a) una secuencia de un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina de una cualquiera de las SEQ ID NOS: 7, 17, 27 o 37; y/o

(b) una secuencia de un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina presente en una cualquiera de las SEQ ID NOS: 2, 12, 22 o 32.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende un dominio Fc de un isotipo seleccionado del grupo que consiste de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD e IgE.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en Fab, $F(ab')_2$, Fab', scF_v y F_v .

7. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo biespecífico.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítipo presente en un polipéptido DLL3 de mamífero.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 8, en

donde el epítopo es un epítopo conformacional o un epítopo no conformacional.

10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 8 o 9, en donde el polipéptido DLL3 de mamífero tiene una secuencia de aminoácidos que comprende los restos de aminoácidos 27-492 de la SEQ ID NO: 50 o la SEQ ID NO: 51.

11. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un transportador farmacéuticamente aceptable, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está opcionalmente conjugado con un agente seleccionado del grupo que consiste en isótopos, tintes, cromógenos, agentes de contraste, fármacos, toxinas, citocinas, enzimas, inhibidores enzimáticos, hormonas, antagonistas de hormonas, factores de crecimiento, radionucleidos, metales, liposomas, nanopartículas, ARN, ADN o cualesquiera combinaciones de los mismos.

12. Una secuencia de ácido nucleico recombinante que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. Una secuencia de ácido nucleico recombinante seleccionada del grupo que consiste de: las SEQ ID NOs: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31 y 36.

14. Una célula hospedadora o vector que comprende la secuencia de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 12 o la reivindicación 13.

15. Un kit que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 e instrucciones de uso.

16. El kit de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está acoplado a al menos un marcador detectable seleccionado del grupo que consiste en un marcador radioactivo, un marcador fluorescente y un marcador cromogénico.

17. Un método para tratar un cáncer asociado a DLL3 en un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se conjuga con al menos un agente terapéutico adicional.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en isótopos, fármacos, toxinas, citocinas, enzimas, inhibidores enzimáticos, hormonas, antagonistas de hormonas, factores de crecimiento, radionucleidos, metales, liposomas, nanopartículas, ARN, ADN o cualesquiera combinaciones de los mismos.

19. El método de la reivindicación 17 o 18, en donde el cáncer asociado a DLL3 es cáncer de pulmón microcítico, carcinoma neuroendocrino macrocítico, cáncer neuroendocrino pulmonar, cánceres neuroendocrinos extrapulmonares o melanoma.

20. Un método para detectar los niveles de la proteína DLL3 en una muestra biológica que comprende:

poner en contacto la muestra biológica con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se conjugan con un marcador detectable; y

detectar la señal generada por el marcador detectable en la muestra biológica.