

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un conjugado anticuerpo/fármaco, que comprende una porción del fármaco unido de manera covalente a un anticuerpo o fragmento de este que tiene la especificidad de unión una proteína de claudina 18.2 humana (CLDN18.2) de tipo natural, donde el anticuerpo o su fragmento se une a la horquilla $\beta 3$ - $\beta 4$ y la cadena $\beta 5$ de CLDN18.2, donde la horquilla $\beta 3$ - $\beta 4$ consiste en residuos 45-63 de la SEQ ID NO:30 (NYQGLWRSCVRESSGFTEC), y la cadena $\beta 5$ consiste en residuos 169-172 de la SEQ ID NO:30 (YTFG).
2. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 1, donde el anticuerpo o su fragmento se adjunta a 2 a 10 de la porción del fármaco.
3. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 1, donde el anticuerpo o su fragmento se adjunta a 2 a 6 de la porción del fármaco.
4. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde el anticuerpo o su fragmento no se une a $\beta 1$ y $\beta 2$, o se une a $\beta 1$ o $\beta 2$ en una afinidad que es al menos 10 veces más baja que una horquilla $\beta 3$ - $\beta 4$ o la cadena $\beta 5$.
5. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde el anticuerpo o su fragmento no se une a la proteína CLDN18.1 o se une a la proteína CLDN18.1 en una afinidad que es al menos 10 veces más baja que la proteína CLDN18.2.
6. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde el anticuerpo o su fragmento se une a la CLDN18.2 M149L mutante en una afinidad que es al menos 1% de la afinidad a la proteína CLDN18.2 de tipo natural.
7. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde el anticuerpo o su fragmento se une a al menos un residuo de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en N45, Y46, G48, V54,

R55, E56, S58, F60, y E62, y al menos un residuo de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en Y169 y G172, de la SEQ ID NO:30.

8. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera CDRL1, CDRL2, y CDRL3 y una región variable de cadena pesada que comprende regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada CDRH1, CDRH2, y CDRH3, y donde:

la CDRL1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:208-226, 304-305 y 308-309;

la CDRL2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:227-233;

la CDRL3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:3, 8, 13, 19, 20 y 42-58;

la CDRH1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:234-254;

la CDRH2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:255-280, 306, 310 y 311; y

la CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEQ ID NO:281-303, 307, y 312-314.

9. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 8, donde:

la CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:210, 304 o 305,

la CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:227,

la CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3, 19 o 20,

la CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:253,

la CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:278 o 306, y

la CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:303 o 307.

10. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 9, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:141, 192-195 y 206-207, o un péptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:141, 192-195 y 206-207.

11. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 9 o 10, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:171, 188-191 y 205, o un péptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:171, 188-191 y 205.

12. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 8, donde:
la CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:304,
la CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:227,
la CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19,
la CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:253,
la CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:306,
y

la CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:307.

13. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 12, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:206 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:205.

14. El conjugado anticuerpo/fármaco de 8, donde:

la CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:216, 308 o 309,

la CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:227,

la CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13,

la CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:246,

la CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:268, 310 o 311, y

la CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:294, 312, 313 o 314.

15. El conjugado anticuerpo/fármaco de 14, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:129, 178-180 y 201-202, o un péptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:129, 178-180 y 201-202.

16. El conjugado anticuerpo/fármaco de 14 o 15, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:159, 175-177 y 196-200, o un péptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:159, 175-177 y 196-200.

17. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 14, donde:

la CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:309,

la CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:227,

la CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13,

la CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:246,

la CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:311,

y

la CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:294.

18. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 17, donde el anticuerpo o su fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:202 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:197.

19. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde la porción del fármaco es un agente citotóxico o citoestático.

20. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 19, donde la porción del fármaco es un maitansinoide o una auristatina.

21. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 20, donde la porción del fármaco comprende DM1 o DM4.

22. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 20, donde la porción del fármaco comprende monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF).

23. El conjugado anticuerpo/fármaco de cualquier reivindicación precedente, donde la porción del fármaco se adjunta al anticuerpo o su fragmento a través de un conector.

24. El conjugado anticuerpo/fármaco de la reivindicación 23, donde el conector es hidrolizable en condiciones ácidas.

25. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente el conjugado anticuerpo/fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24.

26. El uso del conjugado anticuerpo/fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

27. El método de la reivindicación 25 o el uso de la reivindicación 26, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, leucemia, linfoma, cáncer pancreático, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón

de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de uréter, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tubo digestivo, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer de ovarios, cáncer renal, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de tiroides.

28. El método de la reivindicación 25 o el uso de la reivindicación 26, donde el cáncer es cáncer gástrico.

29. El método de la reivindicación 25 o el uso de la reivindicación 26, donde el paciente tiene un M149L mutante de la proteína CLDN18.2.