

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

a. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 33, una HCDR2 de SEQ ID NO: 34, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 35; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 49, una LCDR2 de SEQ ID NO: 50, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 51;

b. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 36, una HCDR2 de SEQ ID NO: 37, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 38; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 52, una LCDR2 de SEQ ID NO: 53, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 54;

c. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 39, una HCDR2 de SEQ ID NO: 40, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 41; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 55, una LCDR2 de SEQ ID NO: 56, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 57; o

d. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 42, una HCDR2 de SEQ ID NO: 43, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 44; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 58, una LCDR2 de SEQ ID NO: 59, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 60.

2. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene reducida o nula función efectora significativa en comparación con un anticuerpo de tipo silvestre del mismo isotipo.

3. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene un nivel reducido, o ningún nivel significativo, de actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).

4. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una región Fc silenciada.

5. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una mutación en la región Fc seleccionada de: D265A; P329A; P329G; N297A; D265A y P329A; D265A y N297A; L234 y L235A; P329A, L234A y L235A; y P329G, L234A y L235A.

6. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no tiene actividad de muerte celular significativa.

7. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células que expresan niveles más altos de CCR7, que a células que expresan niveles más bajos de CCR7.

8. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células de cáncer que expresan niveles más altos de CCR7 que las células normales que expresan niveles más bajos de CCR7.

9. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–8, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no agota significativamente células hematopoyéticas normales que expresan CCR7.

10. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO porque comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61.

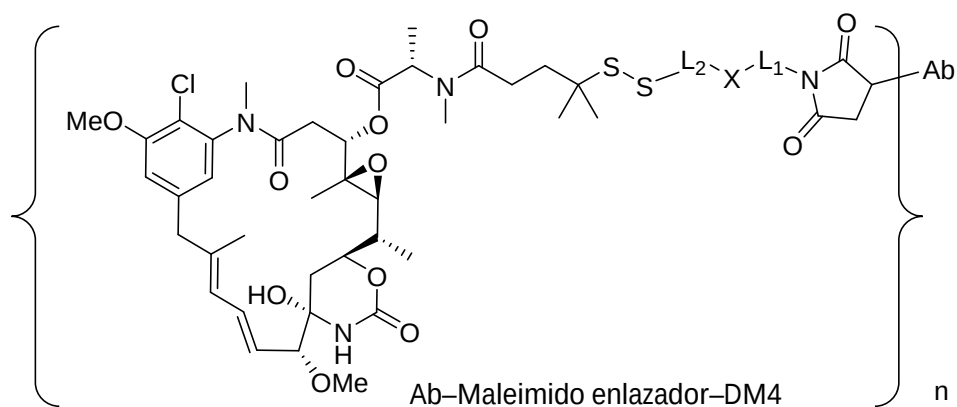
11. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADO porque comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

12. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–11, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína.

13. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína seleccionadas de S152C, S375C, o ambas S152C y S375C de la cadena pesada del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno, donde la posición es numerada de acuerdo con el sistema EU.

14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–13, CARACTERIZADO porque dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

15. Un conjugado de anticuerpo y fármaco, CARACTERIZADO porque tiene la siguiente fórmula (VIII):



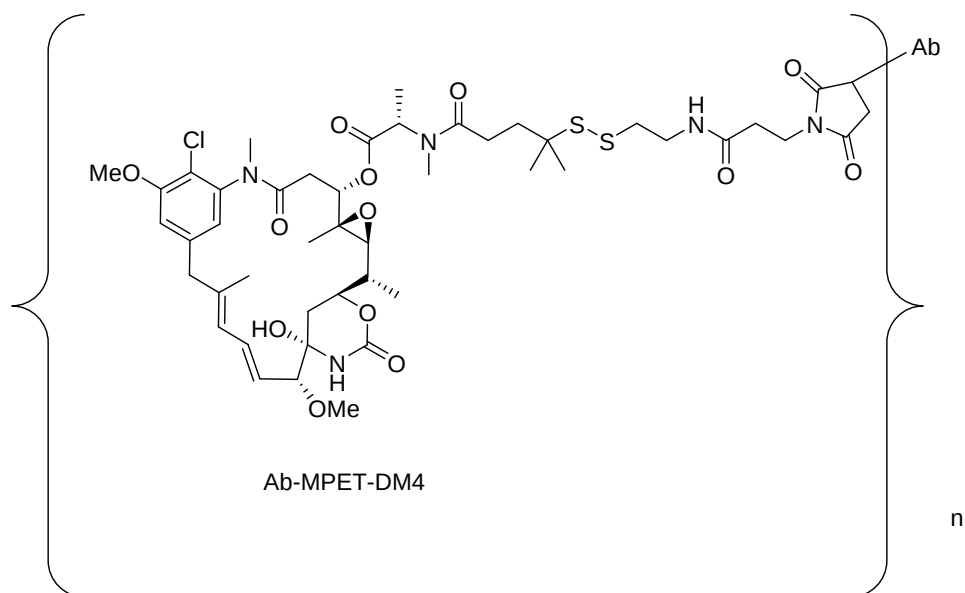
(VIII)

donde L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado; y donde n es de 3 a 4; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque tiene la siguiente fórmula:



donde n es de 3 a 4, y Ab es un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16 y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un ácido nucleico, CARACTERIZADO porque codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–14.

20. El ácido nucleico de la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NOS: 14, 16, 30, 32, 46, 48, 62, 64, 78, 80, 94, 96, 481, 483, 497, o 499.

21. Un vector, CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico de la reivindicación 19 o 20.

22. Una célula huésped, CARACTERIZADA porque comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 21.

23. Un proceso para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, CARACTERIZADO porque comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 22 y recuperar el anticuerpo del cultivo celular.

24. El proceso de la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque la recuperación del anticuerpo del cultivo celular comprende las etapas de:

- a) eliminar las células y filtrar el cultivo;
- b) purificar el cultivo mediante cromatografía de afinidad;

c) inactivar cualquier virus en el cultivo ajustando el pH a 3,4–3,6, luego reajustando el pH a 5,8–6,2 y filtrando el cultivo;

d) purificar el cultivo mediante cromatografía de intercambio catiónico y realizar una reducción del cultivo en columna;

e) realizar cromatografía de intercambio aniónico en el cultivo;

f) eliminar los virus por nanofiltración;

g) filtrar el cultivo que contiene el anticuerpo; y

h) obtener el anticuerpo purificado.