



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
**“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ELIMINACIÓN
DE CÉLULAS CD117+”**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 11015 del 14 de julio de 2022

Expediente No. NC2020/0015922

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de **MAGENTA THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al Oficio No. 11015 del 14 de julio de 2022, bajo los siguientes términos:

1. Modificaciones a las reivindicaciones

El solicitante llama la atención del examinador al nuevo capítulo reivindicatorio adjunto, el cual sirve de base para dar respuesta a las objeciones presentadas en su requerimiento, y en el cual se han hecho las modificaciones que se indican a continuación, las cuales tiene sustento en la descripción tal como se señala:

Las reivindicaciones originales 3-26, 37-41, 51-52, 55-57, 65, 68-71, 81-103 se han eliminado. El resto de las reivindicaciones se han reenumerado y su dependencia se ha adaptado en consecuencia.

En las nuevas reivindicaciones 10 y 41 (reivindicaciones originales 34 y 75, respectivamente) se ha eliminado el término “al menos” para dotarlas de claridad. Adicionalmente, en dichas reivindicaciones se ha corregido un error en la denominación de una de las mutaciones. Así se definía la mutación “L234AA”, cuando lo correcto es “L234A”.

La nueva reivindicación 17 (reivindicación original 46) se ha modificado limitando la materia de la misma al grupo inventivo 1 (*anticuerpo anti-CD117 (AB245) aislado o un fragmento de unión a antígeno de este...*), y eliminado la materia que no aplica. Adicionalmente se ha especificado que el anticuerpo es una IgG y que comprende además una región Fc que comprende una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU). La base para dichas modificaciones se encuentra,



al menos, en la reivindicación 30 original (nueva reivindicación 6), y en la reivindicación 34 original (nueva reivindicación 10).

La nueva reivindicación 18 se ha añadido y es dependiente de la reivindicación 17 (reivindicación 46 original) y especifica cuales son las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de la región variable de cadena ligera del anticuerpo. La base para dicha modificación se encuentra, al menos, en la reivindicación 2 original.

La nueva reivindicación 19 (reivindicación 47 original) se ha modificado para mencionar dos citotoxinas adicionales, una antraciclina y una calicheamicina. La base para dicha modificación se encuentra, al menos, en la reivindicación 44 original (nueva reivindicación 15).

La nueva reivindicación 20 (reivindicación 48 original) se ha modificado limitando el alcance de la misma al anticuerpo del grupo inventivo 1 (anticuerpo anti-CD117 (AB245) aislado o un fragmento de unión a antígeno de este...), y eliminado la materia que no aplica.

La nueva reivindicación 21 se ha añadido y es dependiente de la reivindicación 20 (reivindicación 47 original) y especifica cuales son las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de la región variable de cadena ligera del anticuerpo. La base para dicha modificación se encuentra, al menos, en la reivindicación 2 original.

En las nuevas reivindicaciones 22 y 24 (reivindicaciones originales 49 y 53, respectivamente) se ha eliminado el término “opcionalmente” para dotarlas de claridad.

El preámbulo de la nueva reivindicación 25 (reivindicación 54 original) se ha corregido para hacer referencia a “ADC” y no a un método, ya que la reivindicación de la que depende se refiere a un ADC y no a un método.

Las nuevas reivindicaciones 32 y 43 (reivindicaciones 66 y 80 originales) se han modificado para limitar su alcance al anticuerpo del grupo inventivo 1, como el resto de reivindicaciones del nuevo conjunto de reivindicaciones presentado junto con el presente escrito. El resto de la materia que hacía referencia a otros grupos inventivos se ha eliminado.

La nueva reivindicación 33 se ha incorporado al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas y es dependiente de la reivindicación 32 (reivindicación 66 original). La materia de la nueva reivindicación 33 define cuales son las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de la región variable de cadena ligera del anticuerpo. La base para dicha modificación se encuentra, al menos, en la reivindicación 2 original.

En esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, la cancelación, el abandono o la enmienda de cualquier reivindicación o cualquier enmienda de la descripción no



equivale al abandono de dicha materia, y el solicitante se reserva el derecho de incluir dicha materia, más adelante, en esta solicitud, o en una o más solicitudes divisionales. Además, el solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales con respecto a cualquier materia comprendida en la solicitud originalmente presentada.

Adicionalmente, el nuevo set de reivindicaciones modificado está completamente contenido en la memoria originalmente presentada, por lo tanto, no adiciona materia.

2. Excepciones a la patentabilidad

El Examinador ha objetado las reivindicaciones originales 38-41 y 81-103 por ir dirigidas a diferentes métodos que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz del anticuerpo de la invención o el fragmento de unión a antígeno de este o el ADC de la invención. En consecuencia, dicha materia está excluida de patentabilidad de acuerdo a la ley de Patentes Colombiana.

Dichas reivindicaciones originales 38-39, 40-41 y 81-103 han sido eliminadas y, por lo tanto, dicha objeción se considera superada.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El Examinador ha objetado el título original de la solicitud de patente sugiriendo modificarlo por el siguiente: “ANTICUERPOS ANTI-CD117 AISLADOS Y CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD117”.

El Solicitante está de acuerdo con el Examinador y procede a modificar el título en consecuencia

3.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando lo siguiente:

“Las reivindicaciones 12 y 17 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva *“Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99”*. Se le sugiere al solicitante unificar la materia reclamada en una sola reivindicación independiente.



Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras porque definen un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno de este en términos de elementos de la descripción al indicar que dicha molécula de unión *“comprende una cadena pesada que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada descritos en la tabla 1, la tabla 6 y la tabla 8 y una cadena ligera que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena ligera descritas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8”*. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción, ya que dicha referencia no permite distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante definir el anticuerpo anti-CD117 en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes las regiones variables de la cadena pesada (VH) y de la cadena ligera (VL) o a partir de las secuencias de aminoácidos de la VH y la VL o indicando las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras completas.

La reivindicación 54 no es clara porque presenta errores de redacción, en razón a que, se encuentra encabezada en términos de *“el método de la reivindicación 53 (...)”* cuando debería hacer referencia adecuadamente al conjugado anticuerpo-fármaco reclamado en la reivindicación 53. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.

Las reivindicaciones 34, 49, 51, 53 y 78 no son claras porque los términos *“al menos”* y *“opcionalmente”* son imprecisos y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlos por términos precisos.”

Con el fin de subsanar estas objeciones, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio. Así mismo, se presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

- a. Las reivindicaciones originales 12 y 17 han sido objetadas por no ser concisas y hacer referencia a la misma materia.

Dichas reivindicaciones originales 12 y 17 se han eliminado del nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito. En consecuencia, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se considera superada.



- b. Las reivindicaciones originales 24 y 25 han sido objetadas por carecer de claridad por hacer referencia a secuencias descritas en tablas de la descripción.

Dichas reivindicaciones originales 24 y 25 se han eliminado del nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito. En consecuencia, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se considera superada.

- c. La reivindicación 54 se han objetado por carecer de claridad al hacer referencia en el preámbulo de la misma a “*El método de la reivindicación 53 (...)*” cuando debería hacer referencia adecuadamente al conjugado anticuerpo-fármaco reclamado en la reivindicación 53.

Para superar la presente objeción se ha reemplazado el término “método” por “ADC”. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente considera que la nueva objeción 22 (reivindicación 54 original) presenta ahora claridad y en consecuencia, la presente objeción se considera superada.

- d. Las reivindicaciones originales 34, 49, 51, 53 y 78 no son claras porque los términos “*al menos*” y “*opcionalmente*” son imprecisos y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlos por términos precisos.

Para solventar la presente objeción, los términos “*al menos*” y “*opcionalmente*” se han eliminado del nuevo conjunto de reivindicaciones que acompañan al presente escrito.

En consecuencia, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se ha superado.

4. Unidad de Invención

El Examinador ha identificado 13 grupos inventivos diferentes comprendidos en el conjunto de reivindicaciones originales, cada uno de ellos dirigido a un anticuerpo Anti-CD117 aislado diferente. Dicho concepto común se encuentra divulgado en el documento WO2016020791 que divulga anticuerpos anti-cKIT (CD117), fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos, conjugados de anticuerpo-fármaco y sus usos para el tratamiento del cáncer (Resumen). En consecuencia, la presente invención carece de unidad de invención.

Para solventar la presente invención, el Solicitante ha restringido el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito al **Grupo Inventivo 1** que se refiere a un **anticuerpo anti-CD117 (AB85)** aislado o un fragmento de unión a antígeno de este, tal y como se define en las reivindicaciones, es decir, un anticuerpo anti-CD117 (AB85) que comprende:



- una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 tal y como se indican en las secuencias SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146 y SEQ ID NO: 147, respectivamente; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 tal y como se indican en las secuencias SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 150, respectivamente; o
- una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 144; o
- una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 169 y/o una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 183; o
- una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 184 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 175, la SEQ ID NO: 176, la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 178.

Así, la materia de las nuevas reivindicaciones 1 a 44 está limitada a dicho anticuerpo, así como a las composiciones farmacéuticas y conjugados y conjugados ADC que lo comprenden.

En consecuencia, el set completo de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito presenta ahora unidad de invención. Por tanto, la presente objeción ha quedado subsanada.

5. Examen de Patentabilidad

5.1. Novedad

El Examinador indica que las reivindicaciones 24-32 y 42-43, correspondientes al grupo inventivo 1 que ha sido el examinado carecen de novedad a la luz de D1 (WO2016020791).

En primer lugar, tenga en cuenta el examinador que las reivindicaciones originales 24 a 26 se ha eliminado del nuevo conjunto de reivindicaciones que acompaña al presente escrito y por lo tanto la falta de novedad ya no aplica.

Adicionalmente, es importante mencionar que las reivindicaciones 1 y 2 han sido consideradas por el examinador nuevas e inventivas. Teniendo en cuenta esto, note el examinador que el nuevo conjunto de reivindicaciones que acompaña al presente escrito se ha limitado al grupo inventivo 1 que comprende la materia de las reivindicaciones 1 y 2 completamente y las restantes reivindicaciones 3 a 44 se han modificado para hacerlas dependientes, directa o indirectamente de dichas reivindicaciones 1 y 2, y en consecuencia, dichas reivindicaciones 3 a 44 hacen referencia o comprenden las secuencias de aminoácidos de las reivindicaciones 1 y 2



que definen el anticuerpo anti-CD117 (AB85) (grupo inventivo 1).

De hecho, el documento D1, como se ha mencionado anteriormente, no divulga, ni enseña el anticuerpo anti-CD117 (AB85), y es más, el Examinador ha considerado que dicho anticuerpo definido en las reivindicaciones 1 y 2 presenta novedad y actividad inventiva a la luz de D1.

Con base en los argumentos anteriormente mencionados en el presente documento, el Solicitante respetuosamente considera que el nuevo conjunto de reivindicaciones que acompaña al presente escrito presenta novedad y actividad inventiva a la luz de D1.

Conclusiones

Con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador. En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.
C.C. 79.339.809 de Bogotá
T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.

 Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.

 Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

1
REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 145, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 146 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 149 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150.

15

2. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 144.

20

~~3. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de~~
~~cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la~~
~~secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145,~~
~~un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como~~
~~se expone en la SEQ ID NO: 153 y un dominio CDR3 que comprende~~
~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3;~~
~~y que comprende una región variable de cadena ligera que~~
~~comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de~~

25

30

~~aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.~~

5

~~4. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152.~~

10

~~5. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.~~

15

20

25

~~6. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone~~

30

~~en la SEQ ID NO: 156.~~

~~7. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3, y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.~~

~~8. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 158 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156.~~

~~9. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3, y que comprende una región variable de cadena ligera que~~

~~comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.~~

~~10. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152.~~

~~11. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99.~~

~~12. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99.~~

~~13. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena~~

~~ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100.~~

~~14. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.~~

~~15. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 186, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 187; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 188, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 189.~~

~~16. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 102.~~

~~17. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99.~~

~~18. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 163, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 164, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 168 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 166.~~

~~19. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 95.~~

~~20. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 163,~~

~~un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 167, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 165 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 166.~~

~~21. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 93.~~

~~22. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 163, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 164, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 165 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 166.~~

- ~~23. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 91.~~
- ~~24. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada descritos en la tabla 1, la tabla 6 y la tabla 8 y una cadena ligera que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena ligera descritas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.~~
- ~~25. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8 y una cadena ligera que comprende la región variable de cadena ligera como se expone en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.~~
- ~~26. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno, tiene una velocidad de disociación (K_{OFF}) de 1×10^{-2} a 1×10^{-3} , de 1×10^{-3} a 1×10^{-4} , de 1×10^{-5} a 1×10^{-6} , de 1×10^{-6} a 1×10^{-7} o de 1×10^{-7} a 1×10^{-8} medida mediante interferometría de biocapas (BLI).~~

327. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o 2, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno, se une a CD117 con una K_D de aproximadamente 100 nM o menor, aproximadamente 90 nM o menor, aproximadamente 80 nM o menor, aproximadamente 70 nM o menor, aproximadamente 60 nM o menor, aproximadamente 50 nM o menor, aproximadamente 40 nM o menor, aproximadamente 30 nM o menor, aproximadamente 20 nM o menor, aproximadamente 10 nM o menor, aproximadamente 8 nM o menor, aproximadamente 6 nM o menor, aproximadamente 4 nM o menor, aproximadamente 2 nM o menor, aproximadamente 1 nM o menor, determinada mediante un ensayo de interferometría de biocapas.

428. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4-27, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.

529. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4-28, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

630. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5-29, en donde el anticuerpo es una IgG.

731. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 630, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4.

832. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7-31, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

933. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8-31, que comprende una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 169 y/o una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 183.

1034. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9-33, que comprende una región Fc que comprende ~~al menos~~ una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A~~A~~ y L235A (numeración según el índice de EU).

1135. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 1034, en donde la región Fc comprende las sustituciones de aminoácidos D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

1236. Un anticuerpo anti-CD117 humano que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 184 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 175, la SEQ ID NO: 176, la SEQ ID

NO: 177 y la SEQ ID NO: 178.

- 5
- ~~37. Un anticuerpo anti-CD117 humano que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 185 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 179, la SEQ ID NO: 180, la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 182.~~
- 10
- ~~38. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que comprende administrar el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 al paciente humano.~~
- 15
- ~~39. El método de la reivindicación 38, en donde el paciente humano necesita un trasplante de células madre hematopoyéticas.~~
- 20
- ~~40. Un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene un cáncer hematológico que comprende administrar el anti-CD117 o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 al sujeto humano que tiene el cáncer hematológico.~~
- 25
- ~~41. El método de la reivindicación 40, en donde el cáncer hematológico es leucemia.~~
- 30
1342. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-1237 y un portador farmacéuticamente aceptable.

1443. Un conjugado que comprende un anticuerpo anti-CD117 conjugado a una citotoxina mediante un enlazador, en donde el anticuerpo comprende el anticuerpo o la porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones

5 1-1237.

1544. El conjugado de la reivindicación 1443, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una amatoxina, una exotoxina A de *Pseudomonas*, una desBouganina, una toxina diftérica, una saporina, una maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina y un dímero de indolinobenzodiazepina.

15

1645. El conjugado de la reivindicación 1544, en donde la amatoxina se selecciona entre el grupo que consiste en α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico y proamanulina.

20

1746. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) que comprende un anticuerpo anti-CD117 aislado conjugado a una citotoxina mediante un enlazador, en donde el anticuerpo comprende

25

~~(i)~~ una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y ~~que comprende~~ una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que

30

comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150;

en donde el anticuerpo es una IgG, y

en donde el anticuerpo comprende además una región Fc que comprende una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

~~(ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144;~~

~~— (iii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 153 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~— (iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~— (v) una región variable de cadena pesada que comprende un~~

~~dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~— (vi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

~~— (vii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~— (viii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 158 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

~~(ix) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~(x) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~(xi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 102;~~

~~(xii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 186, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 187; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 188, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone~~

~~en la SEQ ID NO: 189;~~

~~— (xiii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~— (xiv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~— (xv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;~~
~~o~~

~~— (xvi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.~~

18. El ADC de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

1947. El ADC de la reivindicación 17 o 1846, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una amatoxina, una auristatina, una maitansina, un maitansinoide, una pirrolobenzodiazepina, una antraciclina, una calicheamicina y un dímero de pirrolobenzodiazepina.

2048. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) representado por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD117, L es un enlazador, Z es un resto químico y Am es una amatoxina, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

~~(i)~~ una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y ~~que comprende~~ una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150. ~~+~~

~~— (ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144;~~

~~— (iii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 153 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de~~

~~aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~—— (iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~—— (v) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~—— (vi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

~~—— (vii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ~~

~~ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

5 ~~—— (viii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 158 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

10 ~~—— (ix) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región~~
15 ~~variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

20 ~~—— (x) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

25 ~~—— (xi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 102;~~

30 ~~—— (xii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 186, un dominio CDR2 que comprende~~

~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 187; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 188, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 189;~~

~~(xiii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~(xiv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~(xv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;~~

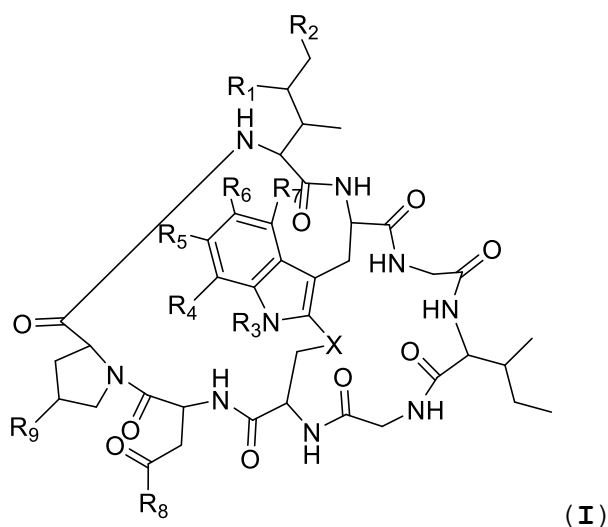
~~e~~

~~(xvi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.~~

21. El ADC de la reivindicación 20, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la

secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

2249. El ADC de la reivindicación 20 o 2148, en donde el Am-L-Z está representado por la fórmula (I)



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros ~~opcionalmente~~ sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

R_D es alquilo C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquenilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquinilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, cicloalquilo ~~opcionalmente~~ sustituido, heterocicloalquilo ~~opcionalmente~~ sustituido, arilo ~~opcionalmente~~ sustituido o heteroarilo

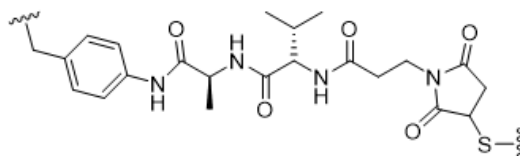
~~opcionalmente~~ sustituido;

L es alquileno C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquenileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquenileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquinileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, cicloalquileno ~~opcionalmente~~ sustituido, heterocicloalquileno ~~opcionalmente~~ sustituido, arileno ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroarileno ~~opcionalmente~~ sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

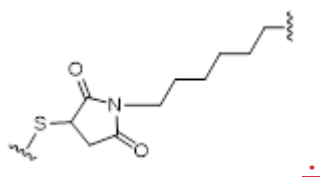
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_c.

2350. El ADC de la reivindicación 2249, en donde L-Z es

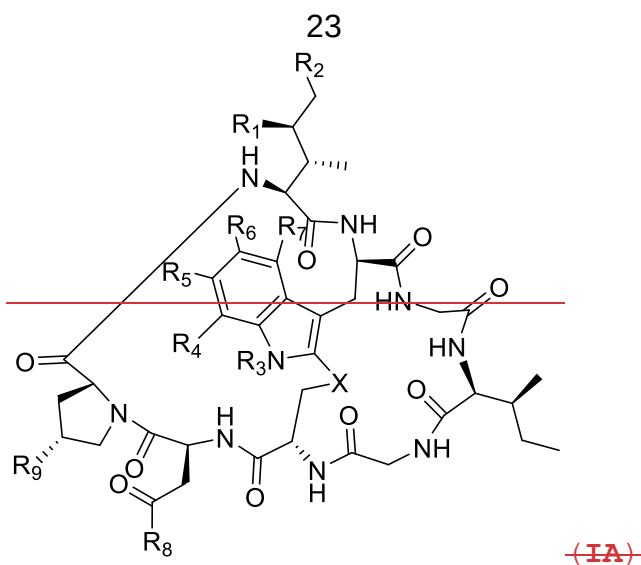


o



.

~~51. El ADC de la reivindicación 48, en donde Am-L-Z está representado por la fórmula (IA).~~



~~en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;~~

~~R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;~~

~~R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;~~

~~R_3 es H, R_C o R_D ;~~

~~R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;~~

~~R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o $NR_C R_D$;~~

~~R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;~~

~~X es S-, S(O)- o SO_2 -;~~

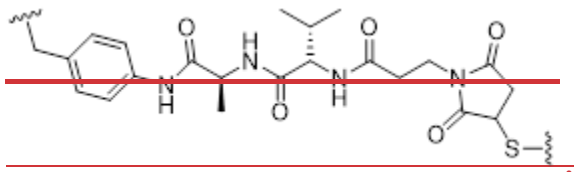
~~R_C es L-Z;~~

~~R_D es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;~~

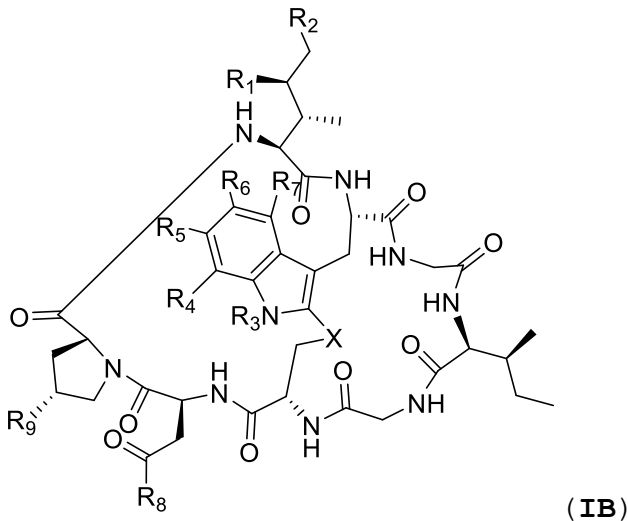
~~L es alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C_2-C_6~~

~~opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, (C=O), un péptido o una combinación de los mismos; y~~
~~Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,~~
~~en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.~~

~~52. El ADC de la reivindicación 51, en donde L-Z es~~



~~2453.~~ El ADC de la reivindicación 20 o 2148, en donde Am-L-Z está representado por la fórmula **(IB)**.



en donde R₁ es H, OH, OR_A u OR_C;

R₂ es H, OH, OR_B u OR_C;

R_A y R_B, cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un

grupo heterocicloalquilo de 5 miembros ~~opcionalmente~~ sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C ,

5 OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

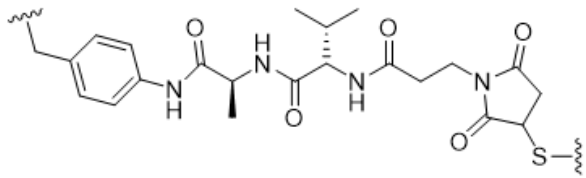
10 R_D es alquilo C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquenilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquinilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, cicloalquilo ~~opcionalmente~~ sustituido, heterocicloalquilo ~~opcionalmente~~ sustituido, arilo ~~opcionalmente~~ sustituido o heteroarilo ~~opcionalmente~~ sustituido;

15 L es alquileno C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, alquinileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ ~~opcionalmente~~ sustituido, cicloalquileno ~~opcionalmente~~ sustituido, heterocicloalquileno ~~opcionalmente~~ sustituido, arileno ~~opcionalmente~~ sustituido,
20 heteroarileno ~~opcionalmente~~ sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

25 Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento
30 de unión a antígeno del mismo,

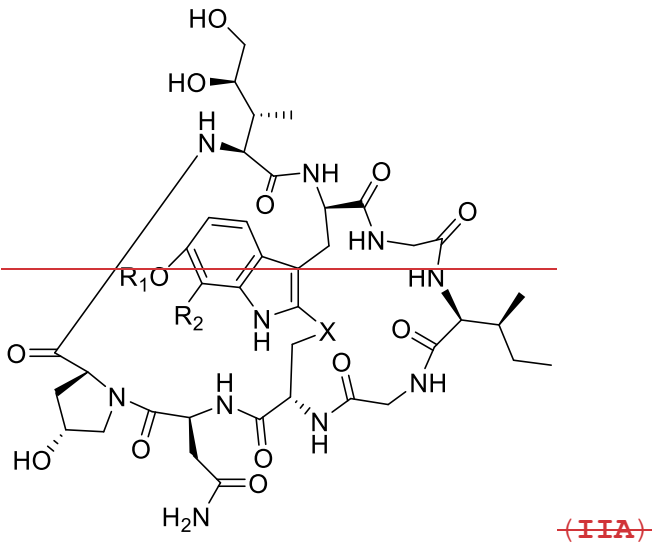
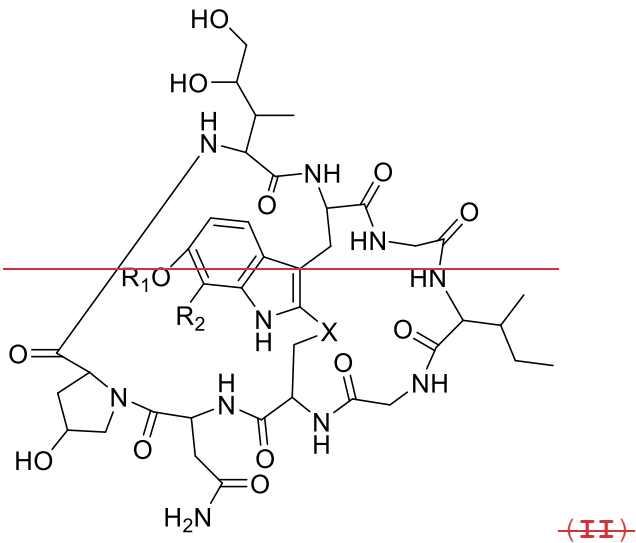
en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

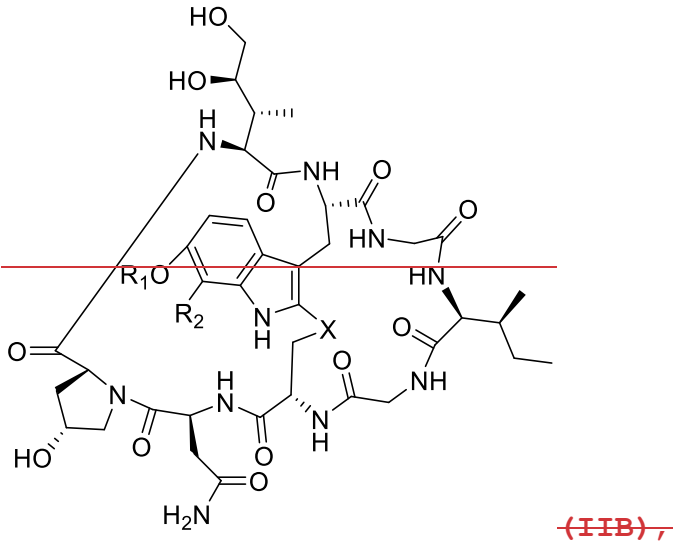
2554. El ~~método~~ ADC de la reivindicación 2453, en donde L-Z es



5

~~55. El ADC de la reivindicación 48, en donde Am-L-Z está representado por la fórmula (II), la fórmula IIA o la fórmula IIB~~





~~en donde X es S, SO o SO₂;~~

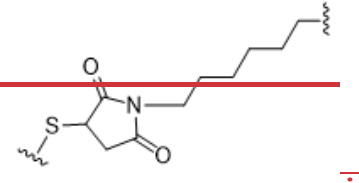
~~R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y~~

~~R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo;~~

~~en donde cuando R₁ es H, R₂ es el enlazador y cuando R₂ es H, R₁ es el enlazador.~~

~~56. El ADC de la reivindicación 55, en donde X es SO, R₁ es el enlazador y R₂ es H.~~

~~57. El ADC de la reivindicación 55, en donde L-Z es~~



2658. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 20-2548-57, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga a la amatoxina mediante un resto de cisteína en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

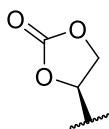
2759. El ADC de la reivindicación 2658, en donde el resto de cisteína se introduce mediante una mutación en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

~~60. El ADC de la reivindicación 58 o 59, en donde el resto de cisteína se selecciona entre el grupo que consiste en Cys118, Cys239 y Cys265 (numeración según el índice de EU).~~

2861. El ADC de la reivindicación 22 o 2449, 51 o 53, en donde R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:



R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es OR_C ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH.

2962. El ADC de la reivindicación 22 o 2449, 51 o 53, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 es R_C ;

R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u Oalquilo C_1-C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH.

5 ~~3063~~. El ADC de la reivindicación 22 o 24~~49, 51 o 53~~, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 es OR_C o R_C ;

R_5 es H, OH u Oalquilo C_1-C_6 ;

10 R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH.

~~3164~~. El ADC de la reivindicación 22 o 24~~49, 51 o 53~~, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

15 R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

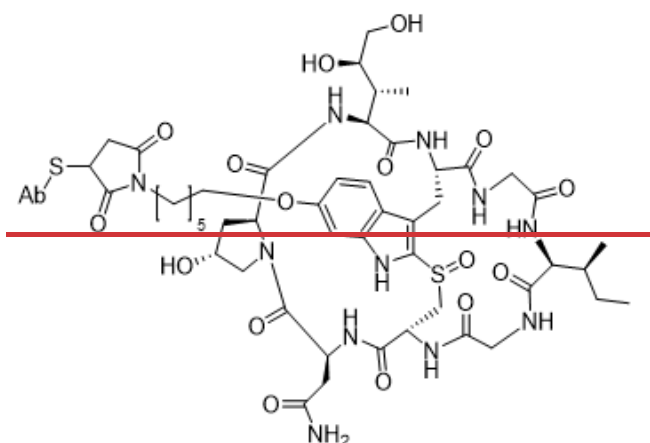
R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;

R_8 es OR_C o NHR_C ; y

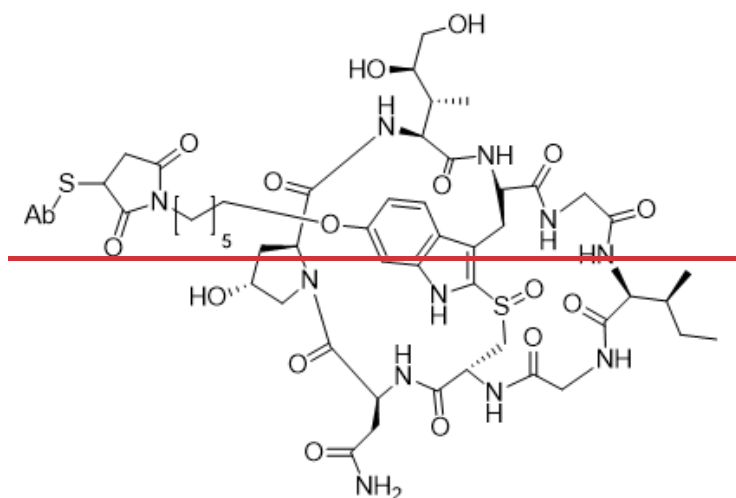
R_9 es H u OH.

20 ~~65. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) representado por~~

⊖



⊖



~~en donde Ab es un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende~~

~~(i) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150;~~

~~(ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144;~~

~~(iii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 153 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región~~

~~variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~(iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~(v) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~(vi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

~~(vii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos~~

~~como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~—— (viii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 158 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~

~~—— (ix) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~—— (x) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~—— (xi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 102;~~

~~(xii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 186, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 187; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 188, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 189;~~

~~(xiii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

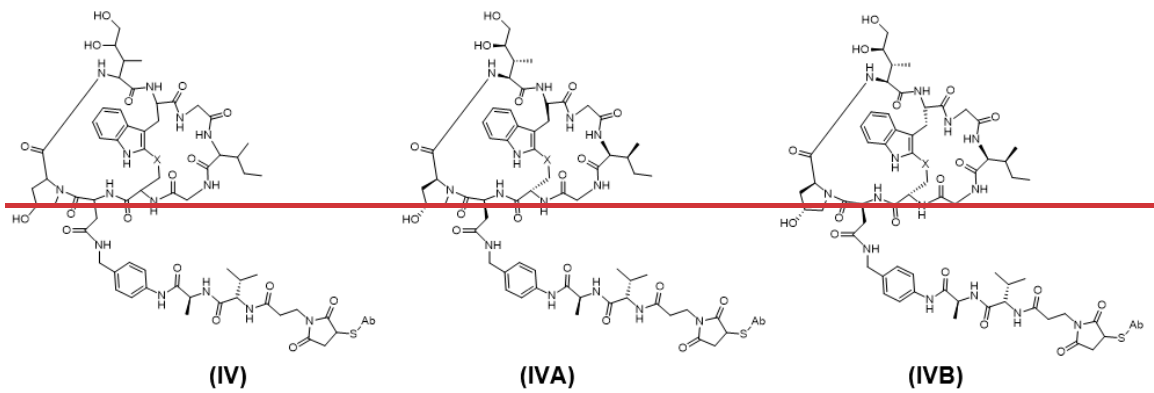
~~(xiv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~(xv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;~~

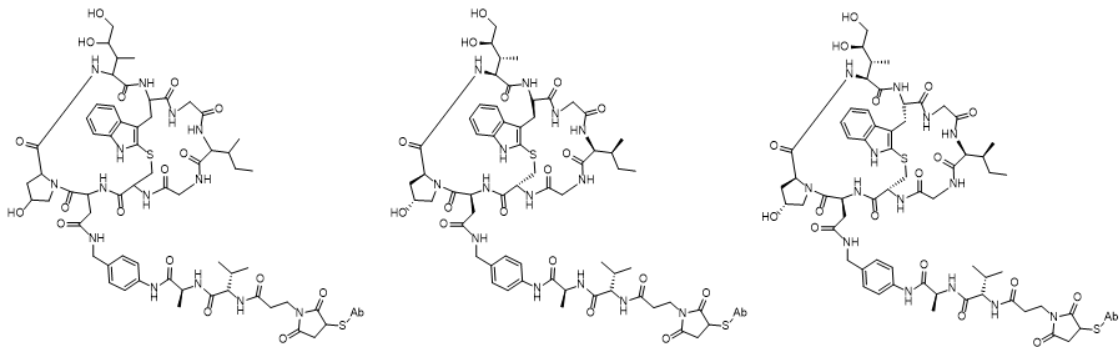
~~(xvi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.~~

3266. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC)

representado por una cualquiera de las siguientes:



~~en donde X es S, SO o SO₂; o~~



5 en donde Ab es un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende

~~(i)~~ una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la
 10 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ
 15 ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150. ~~7~~

~~(ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144;~~

20

~~(iii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 153 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~(iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~(v) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;~~

~~(vi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la~~

~~secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~
~~— (vii) una región variable de cadena pesada que comprende~~
~~un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como~~
~~se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende~~
~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO:~~
~~159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos~~
~~como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región~~
~~variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que~~
~~comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ~~
~~ID NO: 157, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de~~
~~aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3~~
~~que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la~~
~~SEQ ID NO: 155;~~
~~— (viii) una región variable de cadena pesada que comprende~~
~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO:~~
~~158 y una región variable de cadena ligera que comprende la~~
~~secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 156;~~
~~— (ix) una región variable de cadena pesada que comprende~~
~~un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como~~
~~se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende~~
~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2~~
~~y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos~~
~~como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región~~
~~variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que~~
~~comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ~~
~~ID NO: 154, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de~~
~~aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio~~
~~CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone~~
~~en la SEQ ID NO: 155;~~
~~— (x) una región variable de cadena pesada que comprende la~~
~~secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 160 y~~

~~una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;~~

~~—— (xi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98~~

5 ~~y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 102;~~

~~—— (xii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 186, un dominio CDR2 que comprende~~

10 ~~la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 187; y que comprende una región~~

~~variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ~~

15 ~~ID NO: 188, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 189;~~

~~—— (xiii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98~~

20 ~~y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~—— (xiv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7~~

25 ~~y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;~~

~~—— (xv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7~~

30 ~~y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;~~

~~⊖~~

~~(xvi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.~~

5

33. El ADC de la reivindicación 32, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

10

3467. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 3346-66, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se internaliza por una célula CD117+.

15

~~3568. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117 con una K_d de aproximadamente 0,1 pM a aproximadamente 1 μ M como se determina mediante BLI.~~

20

~~69. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117 con una K_D de aproximadamente 100 nM o menor, aproximadamente 90 nM o menor, aproximadamente 80 nM o menor, aproximadamente 70 nM o menor, aproximadamente 60 nM o menor, aproximadamente 50 nM o menor, aproximadamente 40 nM o menor, aproximadamente 30 nM o menor, aproximadamente 20 nM o menor, aproximadamente 10 nM o menor, aproximadamente 8 nM o menor, aproximadamente 6 nM o menor, aproximadamente 4 nM o menor, aproximadamente 2 nM o menor, aproximadamente 1 nM o~~

25

30

~~menor, determinada mediante un ensayo de interferometría de biocapas.~~

70. ~~El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117 con una k_{OFF} de aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ a aproximadamente $1 \times 10^{-6} s^{-1}$ medida mediante BLI.~~

71. ~~El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117 con una k_{OFF} de 1×10^{-2} a 1×10^{-3} , de 1×10^{-3} a 1×10^{-4} , de 1×10^{-5} a 1×10^{-6} , de 1×10^{-6} a 1×10^{-7} o de 1×10^{-7} a 1×10^{-8} medida mediante interferometría de biocapas (BLI).~~

72. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 3446-71, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.

3673. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 3546-72, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

3774. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 3646-73, en donde el anticuerpo es una IgG.

3875. El ADC de la reivindicación 3774, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4.

3976. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 3846-75, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

4077. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17
a 3946-76, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a
 antígeno del mismo, que comprende una región constante de
 5 cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se
 expone en la SEQ ID NO: 169 y/o una región constante de cadena
 ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se
 expone en la SEQ ID NO: 183.

10 4178. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17
a 4046-77, en donde ~~el anticuerpo o el fragmento de unión a~~
~~antígeno del mismo, comprende una~~ la región Fc ~~que~~ comprende
~~al menos~~ una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el
 grupo que consiste en D265C, H435A, L234A~~A~~ y L235A (numeración
 15 según el índice de EU).

4279. El ADC de la reivindicación 4178, en donde la región
 Fc comprende D265C, L234A y L235A (numeración según el índice
 de EU).

20

4380. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17
a 3946-76, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto que
 comprende ~~o bien~~

25 ~~a)~~ una cadena ligera que comprende una secuencia de
 aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 184 y una cadena
 pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada
 entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 175, la SEQ ID
 NO: 176, la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 178. ~~;~~ ~~o~~

30 ~~b) una cadena ligera que comprende una secuencia de~~
~~aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 185 y una cadena~~
~~pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada~~

~~entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 179, la SEQ ID NO: 180, la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 182.~~

~~81. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-80.~~

~~82. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del ADC de una cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 46-80 antes de que el paciente reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.~~

~~83. Un método que comprende:~~

~~a. administrar a un paciente humano el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-80, en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente; y~~

~~b. posteriormente administrar al paciente un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.~~

~~84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el CD117 es GNNK+ CD117.~~

~~85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde el ADC se internaliza por una célula cancerosa, una célula autoinmunitaria o una célula madre hematopoyética después de la administración al paciente.~~

~~86. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de que se haya reducido sustancialmente la concentración del ADC de la sangre del paciente.~~

~~87. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas mantienen un potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de dos o más días después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.~~

~~88. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-87, en donde las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas son capaces de localizarse en tejido hematopoyético y/o reestablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.~~

~~89. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-88, en donde tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas dan lugar a la recuperación de una población de células seleccionadas entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.~~

~~90. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el paciente padece un trastorno de células madre.~~

5

~~91. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el paciente padece un trastorno de hemoglobinopatía, un trastorno mielodisplásico, un trastorno de inmunodeficiencia o un trastorno metabólico.~~

10

~~92. El método de la reivindicación 91, en donde el trastorno de hemoglobinopatía se selecciona entre el grupo que consiste en anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich.~~

15

~~93. El método de la reivindicación 91, en donde el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia congénita o una inmunodeficiencia adquirida.~~

20

~~94. El método de la reivindicación 93, en donde la inmunodeficiencia adquirida es virus de la inmunodeficiencia humana o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.~~

25

~~95. El método de la reivindicación 91, en donde el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática.~~

30

~~96. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el paciente padece cáncer.~~

~~97. El método de la reivindicación 96, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.~~

~~98. El método de la reivindicación 96, en donde el cáncer es un cáncer hematológico.~~

~~99. El método de la reivindicación 98, en donde el cáncer hematológico es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica o mieloma múltiple.~~

~~100. El método de la reivindicación 96, en donde el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.~~

~~101. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada severa, síndrome por hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil.~~

~~102. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el paciente padece un trastorno autoinmunitario.~~

~~103. El método de la reivindicación 102, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus tipo 1, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal,~~

~~espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behçet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de disfunción inmunitaria y fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, esprue celiaco-dermatitis herpetiforme, enfermedad de las aglutininas frías, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía de IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclonía-mioclónia, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, la colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.~~

44104. Una composición farmacéutica que comprende el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 39~~46-76~~ y un portador farmacéuticamente aceptable.

1
REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 145, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 146 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 149 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150.

15

2. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 144.

20

3. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno, se une a CD117 con una K_D de aproximadamente 100 nM o menor, aproximadamente 90 nM o menor, aproximadamente 80 nM o menor, aproximadamente 70 nM o menor, aproximadamente 60 nM o menor, aproximadamente 50 nM o menor, aproximadamente 40 nM o menor, aproximadamente 30 nM o menor, aproximadamente 20 nM o menor, aproximadamente 10 nM o menor, aproximadamente 8 nM o

25

30

menor, aproximadamente 6 nM o menor, aproximadamente 4 nM o menor, aproximadamente 2 nM o menor, aproximadamente 1 nM o menor, determinada mediante un ensayo de interferometría de biocapas.

5

4. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.

10

5. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

15

6. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo es una IgG.

20

7. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 6, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4.

25

8. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

30

9. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID

NO: 169 y/o una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 183.

5 10. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende una región Fc que comprende una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

10

11. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 10, en donde la región Fc comprende las sustituciones de aminoácidos D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

15

12. Un anticuerpo anti-CD117 humano que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 184 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que
20 consiste en la SEQ ID NO: 175, la SEQ ID NO: 176, la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 178.

13. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera
25 de las reivindicaciones 1-12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un conjugado que comprende un anticuerpo anti-CD117 conjugado a una citotoxina mediante un enlazador, en donde el
30 anticuerpo comprende el anticuerpo o la porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones

1-12.

15. El conjugado de la reivindicación 14, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una amatoxina, una exotoxina A de *Pseudomonas*, una desBouganina, una toxina diftérica, una saporina, una maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina y un dímero de indolinobenzodiazepina.

16. El conjugado de la reivindicación 15, en donde la amatoxina se selecciona entre el grupo que consiste en α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico y proamanulina.

17. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) que comprende un anticuerpo anti-CD117 aislado conjugado a una citotoxina mediante un enlazador, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150; en donde el anticuerpo es una IgG, y

en donde el anticuerpo comprende además una región Fc que comprende una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

5

18. El ADC de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende una
10 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

19. El ADC de la reivindicación 17 o 18, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una amatoxina, una auristatina, una maitansina, un maitansinoide, una
15 pirrolobenzodiazepina, una antraciclina, una calicheamicina y un dímero de pirrolobenzodiazepina.

20. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) representado por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es un anticuerpo o un
20 fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD117, L es un enlazador, Z es un resto químico y Am es una amatoxina, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

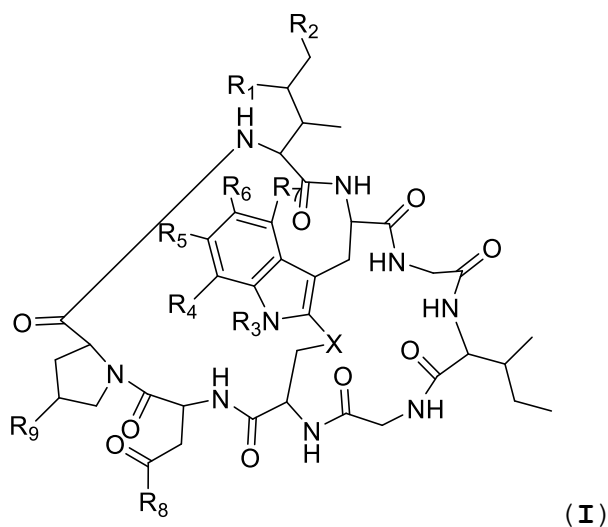
una región variable de cadena pesada que comprende un
25 dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 147; y una región variable de cadena
30 ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio

CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 150.

- 5 21. El ADC de la reivindicación 20, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

10

22. El ADC de la reivindicación 20 o 21, en donde el Am-L-Z está representado por la fórmula (I)



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

- 15 R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

- 20 R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

- 25 R_C es -L-Z;

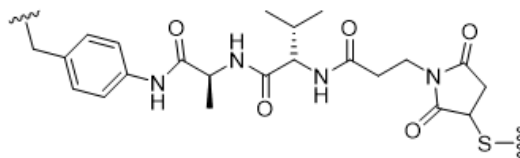
R_D es alquilo C_1-C_6 sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

L es alquilenilo C_1-C_6 sustituido, heteroalquilenilo C_1-C_6 sustituido, alquenilenilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquenilenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilenilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquinilenilo C_2-C_6 sustituido, cicloalquilenilo sustituido, heterocicloalquilenilo sustituido, arilenilo sustituido, heteroarilenilo sustituido, un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o una combinación de los mismos; y

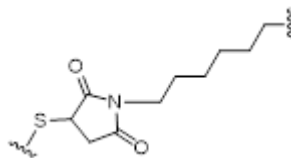
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

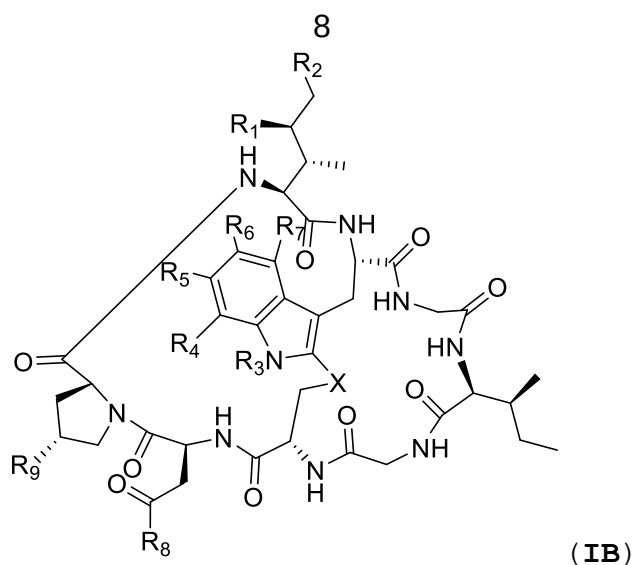
23. El ADC de la reivindicación 22, en donde L-Z es



o



24. El ADC de la reivindicación 20 o 21, en donde Am-L-Z está representado por la fórmula (IB)



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de
 5 oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un
 grupo heterocicloalquilo de 5 miembros sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C ,
 OR_D , R_C o R_D ;

10 R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o $NR_C R_D$;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$;

R_C es $-L-Z$;

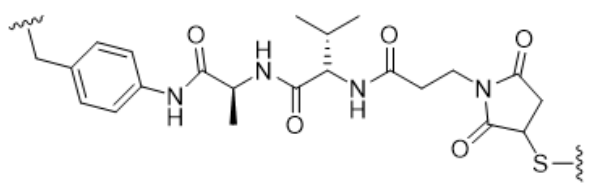
R_D es alquilo C_1-C_6 sustituido, heteroalquilo C_1-C_6
 15 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6
 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6
 sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo
 sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

L es alquilenos C_1-C_6 sustituido, heteroalquilenos C_1-C_6
 20 sustituido, alquenilenos C_2-C_6 sustituido, heteroalquenilenos C_2-
 C_6 sustituido, alquinilenos C_2-C_6 sustituido, heteroalquinilenos
 C_2-C_6 sustituido, cicloalquilenos sustituido,
 heterocicloalquilenos sustituido, arilenos sustituido,
 heteroarilenos sustituido, un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o
 25 una combinación de los mismos; y

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

5 en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.

25. El ADC de la reivindicación 24, en donde L-Z es



10 26. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 20-25, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga a la amatoxina mediante un resto de cisteína en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

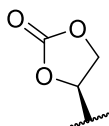
15

27. El ADC de la reivindicación 26, en donde el resto de cisteína se introduce mediante una mutación en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

20 28. El ADC de la reivindicación 22 o 24, en donde R₁ es H, OH u OR_A;

R₂ es H, OH u OR_B;

R_A y R_B, cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:



25

R₃, R₄, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₅ es OR_C;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH.

29. El ADC de la reivindicación 22 o 24, en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

5 R₃ es R_C;

R₄, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₅ es H, OH u Oalquilo C₁-C₆;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH.

10

30. El ADC de la reivindicación 22 o 24, en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₄ es OR_C o R_C;

15 R₅ es H, OH u Oalquilo C₁-C₆;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH.

31. El ADC de la reivindicación 22 o 24, en donde R₁ y R₂ son

20 cada uno independientemente H u OH;

R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

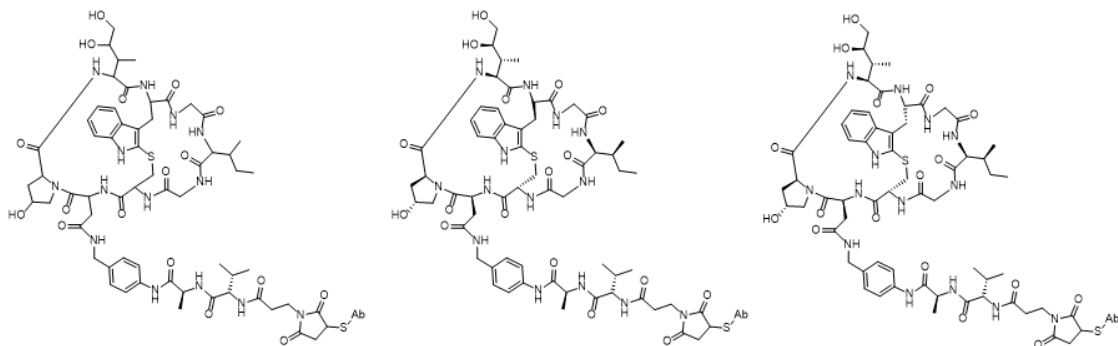
R₄ y R₅ son cada uno independientemente H u OH;

R₈ es OR_C o NHR_C; y

R₉ es H u OH.

25

32. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) representado por una cualquiera de las siguientes:



en donde Ab es un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende

una región variable de cadena pesada que comprende un
 5 dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se
 expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la
 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 146 y
 un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como
 se expone en la SEQ ID NO: 147; y que comprende una región
 10 variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que
 comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ
 ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de
 aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 149 y un dominio
 CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone
 15 en la SEQ ID NO: 150.

33. El ADC de la reivindicación 32, en donde el anticuerpo
 comprende una región variable de cadena pesada que comprende
 la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO:
 20 143 y una región variable de cadena ligera que comprende la
 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 144.

34. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 33,
 en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del
 25 mismo se internaliza por una célula CD117+.

35. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 34,

en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.

36. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 35,
5 en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

37. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 36,
en donde el anticuerpo es una IgG.

10 38. El ADC de la reivindicación 37, en donde la IgG es una
IgG1 o una IgG4.

39. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 38,
en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del
15 mismo es un anticuerpo monoclonal.

40. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 39,
en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del
mismo, que comprende una región constante de cadena pesada que
20 tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID
NO: 169 y/o una región constante de cadena ligera que comprende
una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO:
183.

25 41. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 40,
en donde la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos
seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A
y L235A (numeración según el índice de EU).

30 42. El ADC de la reivindicación 41, en donde la región Fc
comprende D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de

EU) .

43. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 39, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto que comprende

5 una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 184 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 175, la SEQ ID NO: 176, la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 178.

10

44. Una composición farmacéutica que comprende el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 39 y un portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0004906
Recibo: 22-112224
Fecha: 24/11/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 756876
CUS: 1772597199

Patente PCT
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ELIMINACIÓN DE CÉLULAS CD117+

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000