



Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada
**“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL
AGOTAMIENTO DE CÉLULAS CD5+”.**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 13550 del 30 de agosto de
2022.

Expediente No. NC2020/0006865

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma
obrando en mi calidad de apoderado de **MAGENTA THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al
Oficio No. 13550 del 30 de agosto de 2022 bajo los siguientes términos:

1. Modificaciones a la solicitud

Se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes
modificaciones:

Las reivindicaciones originales 1-65, 74, y 83-127 se han eliminado. El resto de las
reivindicaciones se han reenumerado y su dependencia se ha adaptado en consecuencia.

La nueva reivindicación 1 (reivindicación 66 original) se ha modificado incluyendo la materia de
la reivindicación 74 original, ahora cancelada. Adicionalmente, la base para dichas
modificaciones se encuentra, al menos, en la página 32, líneas 19-23 de la solicitud
originalmente presentada.

Las nuevas reivindicaciones 9 a 11 y 15 han sido modificadas para adaptar la materia de las
mismas a la materia de la nueva reivindicación 1 de la que dependen.

La nueva reivindicación 2 se ha modificado especificando que el anticuerpo o fragmento de
unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 8000, o



es un anticuerpo según se expone en la Tabla 1. La base para dicha modificación se encuentra en la solicitud originalmente presentada, al menos en la página 135, líneas 17-19 y en las páginas 136-139.

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 juego de reivindicaciones modificado está completamente contenido en la memoria originalmente presentada, por lo tanto, no adiciona materia.

2. Excepción a la patentabilidad

El Examinador ha objetado las reivindicaciones originales 1-65 y 85-127 por ir dirigidas a un método para agotar una población de células CD5+, un método para prevenir o reducir la probabilidad de rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas, un método para agotar una población de linfocitos T endógenos o, un método que comprende administrar a un paciente humano un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD5 antes de la administración de células madre hematopoyéticas. En consecuencia, dicha materia está excluida de patentabilidad de acuerdo a la ley de Patentes Colombiana.

Dichas reivindicaciones originales 1-65 y 85-127 han sido eliminadas y, por lo tanto, dicha objeción se considera superada.

3. De la solicitud de patentes

3.1. Título

El Examinador ha objetado el título original de la solicitud de patente sugiriendo modificarlo por el siguiente: “CONJUGADO QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-CD5 Y UN AGENTE CITOTÓXICO”.

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

3.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:



“Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención (anticuerpo y citotoxinas), se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

La reivindicación 81 no es clara porque no se establece a que molécula se hace referencia con la expresión “es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4”. Se sugiere establecer claramente las estructuras de DM1 y DM4 de acuerdo con lo soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 74 a 80 no son concisas y carecen de soporte, porque divulgan una molécula de amatoxina, que comprende cantidad ilimitada de posibilidades y combinaciones de sustituyentes y dichas combinaciones abarcan un número elevado de opciones aún no exploradas por el solicitante y que no limitan el alcance de la invención.

Se sugiere definir inequívocamente el tipo de amatoxina y restringir el objeto de la invención a las combinaciones de acuerdo a lo soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 83 y 84 no son claras, porque hacen referencia a una composición “donde la composición farmacéutica se formula para la administración”, lo cual es considerado como indicación al uso. Se sugiere caracterizar la composición de acuerdo a sus componentes.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes aclaraciones:

- a. El set completo de reivindicaciones originales ha sido objetado por falta de claridad toda vez que los elementos esenciales de la invención (anticuerpo y citotoxinas), se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. El Examinador recomienda replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

La nueva reivindicación 1 independiente (reivindicación 66 original) especifica un conjugado que comprende un anticuerpo anti-CD5 que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por la célula inmunitaria, y una citotoxina que es una amatoxina que tiene Fórmula (I), una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina, o un dímero de indolinobenzodiazepina. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 está ahora definida por sus características esenciales, el anticuerpo concreto



que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria y por el tipo de citotoxina. Adicionalmente, el resto de las reivindicaciones modificadas que acompañan a la nueva reivindicación 1, es decir, las nuevas reivindicaciones 2 a 16, que son dependientes, directa o indirectamente de la nueva reivindicación 1 modificada, incluyen características del anticuerpo anti-CD5 y especifican el tipo de citotoxina al describir el conjugado anticuerpo-fármaco reivindicado.

Además, el Solicitante respetuosamente afirma que el alcance de las nuevas reivindicaciones modificadas que acompañan al presente es claro para un experto en la materia a la vista de las enseñanzas de la descripción de la presente invención, que proporciona una amplia orientación sobre ejemplos de -y métodos para identificar- anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a CD5 en la superficie celular y se internalizan. En particular, la presente solicitud de patente proporciona ejemplos de un ADC que comprende un anticuerpo anti-CD5 humano, y además proporciona una descripción robusta de anticuerpos anti-CD5 que son adecuados para su uso en los métodos descritos, incluyendo la provisión de más de 40 ejemplos de anticuerpos anti-CD5 que se definen por estructura, es decir, por secuencia primaria de aminoácidos, y por función, es decir, por la capacidad de unirse específicamente a CD5 (véase, por ejemplo, página 118, línea 15 a página 144, línea 12 de la solicitud originalmente presentada). Además, la descripción de la presente solicitud de patente proporciona una descripción de métodos conocidos en la técnica que pueden utilizarse para obtener e identificar anticuerpos adicionales que se unen específicamente a CD5 (véase, por ejemplo, la página 144, línea 13 a la página 154, líneas 22, de la solicitud originalmente presentada).

En consecuencia, basándose en la información proporcionada en la solicitud de patente originalmente presentada, junto con el estado general de la técnica, un experto en la materia sería capaz de discernir claramente anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a CD5 de la superficie celular y se internalizan, como se recita en las reivindicaciones modificadas.

En vista de las modificaciones y argumentos anteriormente expuestos, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se considera superada.

- b.** La reivindicación 81 no es clara porque no se establece a que molécula se hace referencia con la expresión “es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4”.

La nueva reivindicación 15 (reivindicación 81 previa) se ha modificado para adaptarla a la redacción y alcance de la nueva reivindicación 1 modificada y la expresión “es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4” se ha eliminado porque ya no aplica.



En consecuencia, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se considera superada.

- c. Las reivindicaciones 74 a 80 no son concisas y carecen de soporte, porque divulgan una molécula de amatoxina, que comprende cantidad ilimitada de posibilidades y combinaciones de sustituyentes y dichas combinaciones abarcan un número elevado de opciones aún no exploradas por el solicitante y que no limitan el alcance de la invención. Se sugiere definir inequívocamente el tipo de amatoxina y restringir el objeto de la invención a las combinaciones de acuerdo a lo soportado en la descripción.

El solicitante discrepa respetuosamente de la afirmación de que las estructuras de amatoxina recitadas en las reivindicaciones 74-80 originales (nuevas reivindicaciones 1 y 9-14 modificadas) comprenden un "*número ilimitado de posibilidades y combinaciones de sustituyentes*". La nueva reivindicación 1 modificada incorpora ahora la fórmula de amatoxina claramente definida (Fórmula I) con un número finito de sustituyentes en regiones seleccionadas del compuesto. Las nuevas reivindicaciones 9-10 y 14 (reivindicaciones 75-76 y 80 originales) proporcionan además la estereoquímica asociada con la fórmula de la amatoxina (Fórmula I). Esta fórmula está claramente soportada y descrita en toda la solicitud originalmente presentada (véase, por ejemplo, la página 156, línea 24 hasta la página 158, línea 18, de la solicitud originalmente presentada).

En vista de las modificaciones y argumentos anteriormente expuestos, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción se considera superada.

- d. Las reivindicaciones 83 y 84 no son claras, porque hacen referencia a una composición "donde la composición farmacéutica se formula para la administración", lo cual es considerado como indicación al uso. Se sugiere caracterizar la composición de acuerdo a sus componentes.

Dichas reivindicaciones originales 83 y 84 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.

4. Examen de Patentabilidad

3.1. Nivel Inventivo

EL examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud, a la luz de las enseñanzas combinadas de los documentos US2008/0254027 (en adelante D1), WO2017/191579 (en adelante D2) y US5770196 (en adelante D3). Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:



El Examinador indica que las reivindicaciones 66 a 84 carecen de actividad inventiva a la luz **D1** (US2008/0254027), considerado como el documento más cercano a la presente invención, en combinación con **D3** (WO2017/191579) y/o **D2** (US5770196).

En primer lugar, tenga en cuenta el examinador que la nueva reivindicación 1 modificada que acompaña al presente escrito va dirigida a:

1. *Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, y Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina, un dímero de indolinobenzodiazepina, y una amatoxina (Am) representada por la fórmula (I) tal y como se describe en la reivindicación 1.*

D1 describe un anticuerpo anti-CD5, e indica que dichos anticuerpos pueden conjugarse con cualquiera de una lista de toxinas, por ejemplo, párr. [207] y [209] de **D1**. Sin embargo, **D1 no** enseña ni sugiere la lista de citotoxinas específicas a las que se refiere la nueva reivindicación 1 modificada.

D2 describe derivados de amatoxina con un triptófano hidroxilo o metoxi, donde el enlazador se une a través de un tioéter. Sin embargo, **D2 no** enseña ni sugiere una amatoxina de Fórmula I, y mucho menos una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina o un dímero de indolinobenzodiazepina. Además, aunque **D2** recita una lista de posibles antígenos diana y anticuerpos que podrían utilizarse en conjugados (véase, por ejemplo, la página 106, línea 23 hasta la página 107, línea 10), **no** existe ninguna enseñanza o sugerencia en **D2** que dirija al experto en la materia a la combinación específica de un anticuerpo anti-CD5 conjugado con las citotoxinas recitadas en las nuevas reivindicaciones modificadas que acompañan al presente escrito.

D3 no subsana las deficiencias de **D1** y **D2**. **D3** describe el uso de un anticuerpo anti-CD5 conjugado con lectina A o cadena de ricina A para agotar las células CD5+ (véase el primer párrafo de la columna 12, y el primer párrafo de la columna 41), pero **no** enseña ni sugiere un anticuerpo anti-CD5 conjugado con una amatoxina, y mucho menos una amatoxina de Fórmula I. **D3 tampoco** describe una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina, un dímero de indolinobenzodiazepina o una variante de los mismos.

En resumen, **D1**, **D2** y **D3 no** conducirían a un experto en la materia a la presente invención, tal como se reivindica, porque dichos documentos **D1**, **D2** y **D3 no** enseñan ni sugieren una citotoxina, una amatoxina de Fórmula I, y mucho menos una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina o un dímero de indolinobenzodiazepina.



Teniendo en cuenta que ninguno de los documentos **D1** a **D3** divulga ninguna de las citotoxinas mencionadas en las reivindicaciones modificadas que acompañan al presente escrito, dichas reivindicaciones son novedosas e inventivas con respecto a **D1**, **D2** y/o **D3**.

En base a 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**, **D2** y/o **D3**.

5. Conclusiones

En consecuencia, en virtud de las modificaciones anexas y por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones los argumentos ahora presentados. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que 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.

REIVINDICACIONES

1. — ~~Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~
2. — ~~Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~
3. — ~~Un método para prevenir el rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente humano reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~
4. — ~~Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas,~~

comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente reciba un trasplante que comprenda células madre hematopoyéticas, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

5. — Un método que comprende administrar a un paciente humano un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde al paciente se le ha administrado anteriormente un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD5+ en el paciente, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

6. — Un método que comprende:

a. administrar a un paciente humano un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD5, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD5+ en el paciente, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina; y

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

7. — Un método para tratar un trastorno de células madre en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde

~~el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

5 8. — ~~Un método para tratar un trastorno de hemoglobinopatía en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

10 9. — ~~Un método para tratar un trastorno mielodisplásico en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD5, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

15 10. — ~~Un método para tratar un trastorno de inmunodeficiencia en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD5, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se~~
20 ~~conjuga con una citotoxina.~~

25 11. — ~~Un método para tratar un trastorno metabólico en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD5, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga~~

con una citotoxina.

12. — ~~Un método para tratar un cáncer en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD5, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

13. — ~~Un método para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

14. — ~~Un método para tratar un trastorno autoinmunitario en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.~~

15. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC CRL 8000.
- 5 16. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de CDR de región variable de la cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) y un conjunto de CDR de región variable de la cadena ligera (CDR1, CDR2 y CDR3) de anticuerpo OKT1 producido por la estirpe celular de hibridoma que tiene el
- 10 número de acceso de ATCC CRL 8000.
17. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los siguientes dominios variables:
- 15 a. un V_L que tiene la secuencia de aminoácidos
- DIQMTQSPSSMSASLGDRVITICRASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYR
AN-RL
VDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQYEDFGIYYCQQYDESPWTFGGGTK
LE IK (SEQ ID NO: 1); y
- 20 b. un V_H que tiene la secuencia de aminoácidos
- QIQLVQSGPGLKKPGGSVRISCAASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLRW
MG-WI
NTHTGEPTYADDFKGRFTFSLDTSKSTAYLQINSLRAEDTATYFCTRRGY
D-WY FDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 2); o
- 25 a. V_L que tiene la secuencia de aminoácidos

NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVGTAVAWYQQKPDQSPKLLIY
 WTSTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYFCHQYNSYNTFG
 SGTKL EIK (SEQ ID NO: 258); y

b. ~~V_H que tiene la secuencia de aminoácidos~~

5 QVTLKESGPVLVKPTETLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQAPGKGLEW
 VAHIWWDDDVYYNPSLKSRITITKDASKDQVSLKLSSVTAADTAVYYCV
 RRRRA TGTGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 257).

10 18. — ~~El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):~~

a. ~~una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 3);~~

15 b. ~~una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);~~

c. ~~una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);~~

d. ~~una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);~~

20 e. ~~una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y~~

f. ~~una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8); o~~

25 a. ~~una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);~~

- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
- 5 d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);
- 10 f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).
19. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los siguientes dominios variables:
- 15 a. — un V_L que tiene la secuencia de aminoácidos
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYR
ANRL-ESGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS
SLQYEDFGIYYCQQYDESPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 9); y
- b. un V_H que tiene la secuencia de aminoácidos
- 20 EIQLVQSGGGLVKPGGSVRISCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEW
MG-WI
NTHYGEPTYADSFKGTRTFSLDDSKNTAYLQINSLRAEDTAVYFCTRRG
YD-W-YFDVWGQGGTTVTVSS (SEQ ID NO: 10).
- 25 20. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho

~~anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:~~

- ~~a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);~~
- ~~b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID NO: 12);~~
- ~~c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13);~~
- ~~d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);~~
- ~~e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y~~
- ~~f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).~~

- ~~21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, un anticuerpo intacto, una molécula Fv monocaténaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.~~

22. — El método de la reivindicación 21, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 5
23. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.
- 10
24. — El método de la reivindicación 23, en donde el isotipo IgG es una IgG1 o una IgG4.
- 15
25. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en exotoxina A de *Pseudomonas*, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante
- 20
- de los mismos.
26. — El método de la reivindicación 25, en donde la citotoxina es un inhibidor de ARN polimerasa.
- 25
27. — El método de la reivindicación 26, en donde el inhibidor de ARN

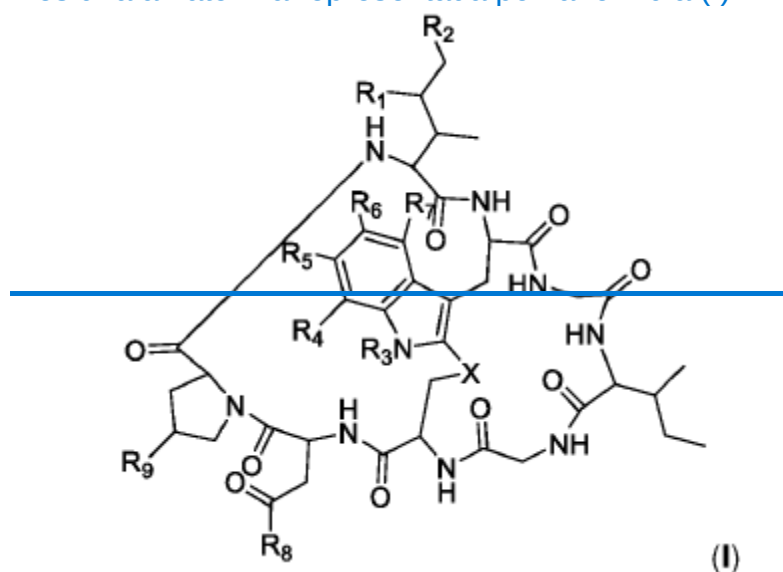
polimerasa es un inhibidor de ARN polimerasa II.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el inhibidor de ARN polimerasa II es amatoxina.

5

29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo conjugado con una citotoxina se representa por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, L es un enlazador, Z es un resto químico y Am es una amatoxina representada por la fórmula (I)

10



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 ;

15

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 ;

5 R_C es L-Z;

10 ~~— 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;~~

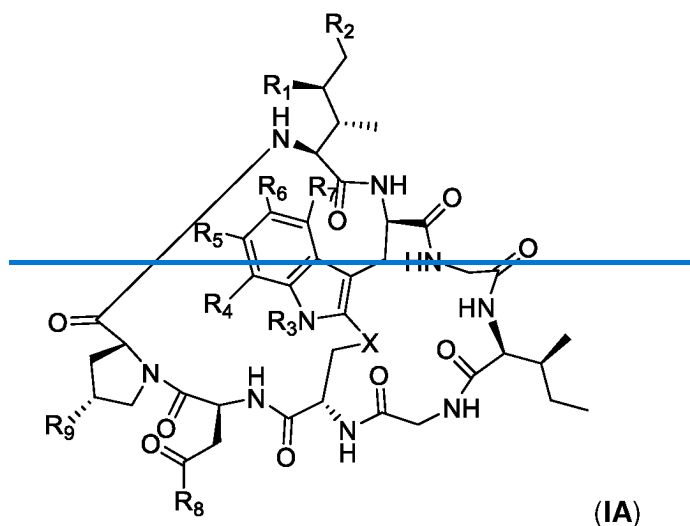
15 ~~— L es alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, 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

20 ~~— 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 .~~

25 30. El método de la reivindicación 29, en donde Am-L-Z se representa 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 ;

- 5 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 ;

- 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 $-L-Z$;

- 15 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

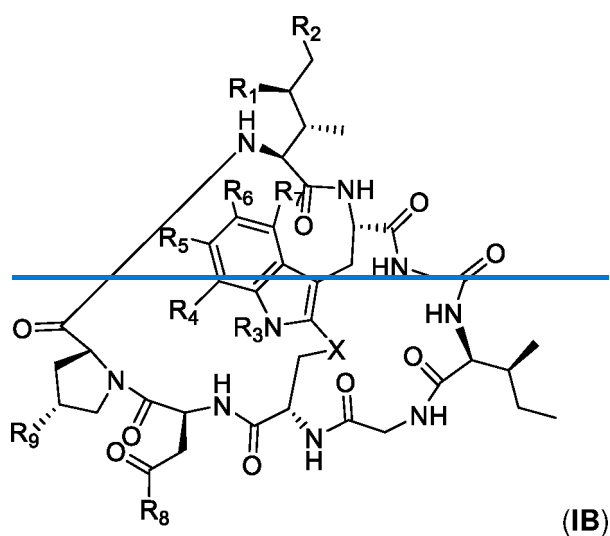
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

— L es alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C_2-C_6 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;

— 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; y

— en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

31. El método de la reivindicación 29, en donde Am-L-Z se representa por la fórmula (IB)



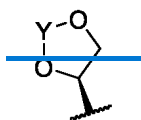
en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

- R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de 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 ;
- 5 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 $-L-Z$;
- 10 — 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
- 15 opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- L es alquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido,
- 20 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
- 25 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.

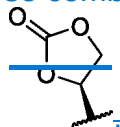
32. El método de la reivindicación 30 o 31, en donde R_A y R_B, junto con los
 átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo
 heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:



en donde Y es C(=O), C(=S), C(=NR_E) o C(R_ER_E); y

R_E y R_E' son cada uno independientemente alquileo C₁-C₆-R_C
 opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₆-R_C opcionalmente sustituido,
 alquenileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C₂-C₆-R_C
 opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido,
 heteroalquinileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, cicloalquileno R_C
 opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno R_C opcionalmente sustituido,
 arileno R_C opcionalmente sustituido o heteroarileno R_C opcionalmente
 sustituido.

33. El método de la reivindicación 32, en donde R_A y R_B, junto con los átomos
 de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:

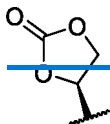


34. El método de la reivindicación 30 o 31, en donde:

(a) R₁ es H, OH u OR_A;

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

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



5 ~~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;~~

~~(b) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;~~

10 ~~R_3 es R_C ;~~

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

~~R_5 es H, OH u O-alquilo C_1 - C_6 ;~~

~~R_8 es OH o NH_2 ; y~~

~~R_9 es H u OH;~~

15 ~~(c) 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 y R_5 son cada uno independientemente H, OH, OR_C o R_C ;~~

~~R_8 es OH o NH_2 ; y~~

~~R_9 es H u OH;~~

20 ~~e~~

~~(d) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;~~

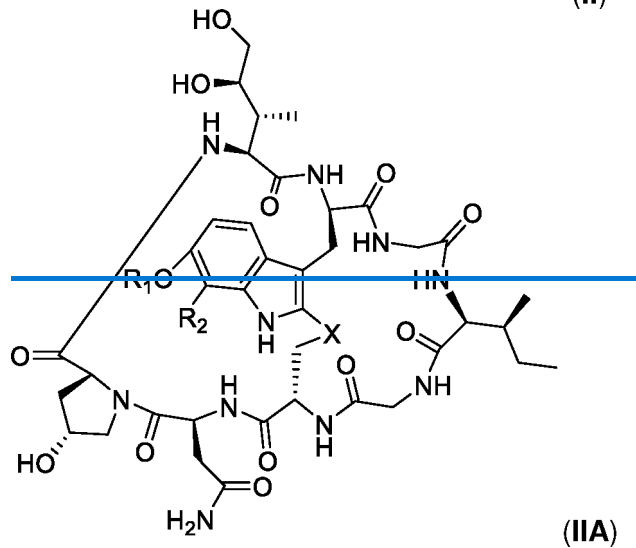
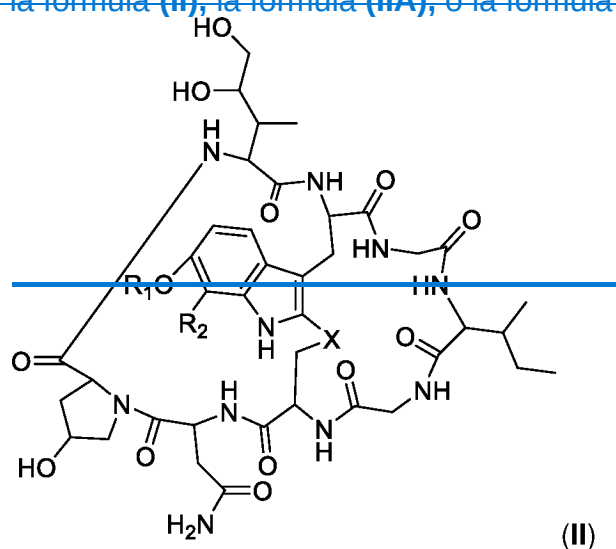
~~R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;~~

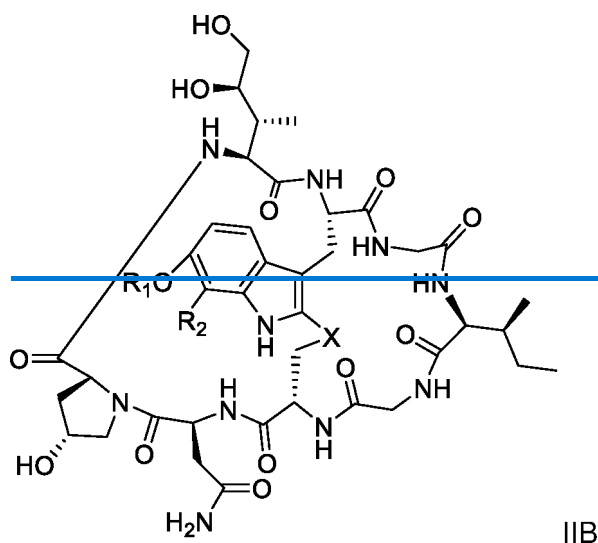
~~R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;~~

~~R_8 es OR_C o NHR_C ; y~~

R_3 es H u OH.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo conjugado con una citotoxina se representa por la fórmula $Ab-L-Z-Am$, en donde Ab es el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina y el conjugado amatoxina-enlazador Am-L-Z se representa 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 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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

— R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o 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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo;

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

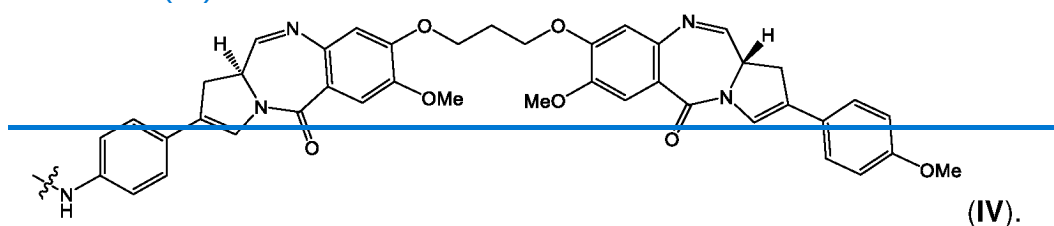
36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde la citotoxina es:

(a) un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4;

(b) una auristatina;

(c) una antraciclina seleccionada entre el grupo que consiste en daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina; o

(d) un derivado de dímero de pirrolobenzodiacetina representado por la fórmula (IV)



37. El método de la reivindicación 36, en donde la auristatina se selecciona entre el grupo que consiste en monometil auristatina E y monometil auristatina F.

10

38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-37, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina es internalizado por una célula inmunitaria después de la administración al paciente.

15

39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-38, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina es capaz de promover la necrosis de una célula inmunitaria.

20

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-37, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la

~~citotoxina es capaz de reclutar una o más proteínas del complemento a una célula inmunitaria tras la administración al paciente.~~

5 ~~41.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en donde la célula inmunitaria se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T, linfocito B y linfocito NK.~~

10 ~~42.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-41, en donde el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.~~

15 ~~43.— El método de la reivindicación 42, en donde:~~
~~—— (a) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 1 hora y 7 días después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente;~~
~~—— (b) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se~~
20 ~~administra al paciente entre 6 horas y 3 días después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente;~~
~~—— (c) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se~~
25 ~~administra al paciente entre 12 horas y 36 horas después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo,~~

~~conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente; o~~

~~—— (d) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente 24 horas después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.~~

~~44.—— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-1, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas mantienen el potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de dos o más días tras el trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.~~

~~45.—— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-44, en donde las células madre hematopoyéticas son autólogas con respecto al paciente.~~

~~46.—— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-44, en donde las células madre hematopoyéticas son alogenas con respecto al paciente.~~

~~47.—— El método de la reivindicación 46, en donde las células madre hematopoyéticas coinciden en HLA con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas no coinciden en HLA con respecto al paciente.~~

~~48.—— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-6 y 15-47, en donde la población de células CD5+ comprende células CD34+.~~

49.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-6 y 15-48, en donde la población de células CD5+ comprende linfocitos T.

50.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-49, en donde
5 las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas son capaces de ubicarse en el tejido hematopoyético y/o restablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

51.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-50, en donde
10 tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas originan la recuperación de una población de células seleccionada entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células
15 dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

52.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-51, en donde
el paciente padece un trastorno de células madre, un trastorno de hemoglobinopatía, un trastorno mielodisplásico, un trastorno de
20 inmunodeficiencia, un trastorno metabólico, un cáncer o un trastorno autoinmunitario.

53.— El método de la reivindicación 8 o 52, en donde el trastorno de hemoglobinopatía se selecciona entre el grupo que consiste en anemia
25 falciforme, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de

~~Wiskott-Aldrich.~~

5 ~~54. — El método de la reivindicación 10 o 52, en donde el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia congénita o una inmunodeficiencia adquirida.~~

10 ~~55. — El método de la reivindicación 54, en donde la inmunodeficiencia adquirida es el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.~~

15 ~~56. — El método de la reivindicación 11 o 52, 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.~~

20 ~~57. — El método de la reivindicación 12 o 52, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.~~

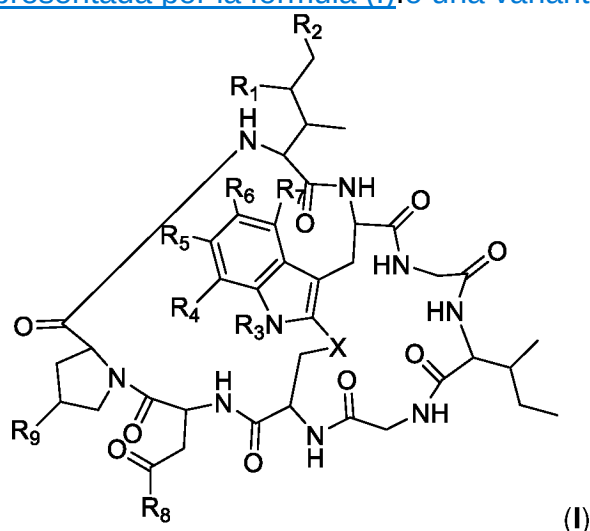
25 ~~58. — El método de la reivindicación 12 o 52, en donde el cáncer es un cáncer hemático.~~

~~59. — El método de la reivindicación 12 o 52, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide crónica, leucemia mieloide crónica o leucemia linfóide crónica.~~

60. — El método de la reivindicación 12 o 52, en donde el cáncer es mieloma múltiple.
- 5 61. — El método de la reivindicación 12 o 52, en donde el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.
62. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-61, en donde el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en
- 10 deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiper inmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil.
- 15 63. — El método de la reivindicación 14 o 52, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1, encefalomiелitis
- 20 diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet,
- 25 penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de

- disfunción inmunitaria por fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatitis herpética celiaca, enfermedad de crioaglutinina, síndrome CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta
- 5 esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere,
- 10 enfermedad mixta del tejido conectivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclono mioclonos, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud,
- 15 síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitiligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.
- 20 64.— El método de la reivindicación 14 o 52, en donde el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes de tipo 1.
- 65.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 52-64, en donde el
- 25 método trata el trastorno o cáncer.

166. Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, y Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en ~~exotoxina A de Pseudomonas, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina,~~ una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina, y una amatoxina (Am) representada por la fórmula (I): ~~o una variante de los mismos.~~



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;

R₃ es H, R_C o R_D;

R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, OH, OR_C, OR_D, R_C o R_D;

5 R₈ es OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C o NR_CR_D;

R₉ 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, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, heteroalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

L es alquilenos C₁-C₆, heteroalquilenos C₁-C₆, alquenilenos C₂-C₆, heteroalquenilenos C₂-C₆, alquinilenos C₂-C₆, heteroalquinilenos C₂-C₆, cicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilenos, heteroarilenos o comprende un
15 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 la amatoxina comprende exactamente un sustituyente R_C.

20

267. El conjugado de la reivindicación 166, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 8000, o es un anticuerpo según se expone en la Tabla 1.

25 368. El conjugado de la reivindicación 166, en donde el anticuerpo o fragmento

de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):

- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 3);
- 5 b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);
- 10 e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8);
- 15 o
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
- 20 c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);
- 25

- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).

469. El conjugado de la reivindicación 166, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);
 - b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID NO: 12);
 - 10 c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13);
 - d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);
 - e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y
 - f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).

570. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 66-69 en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo,
- 25 un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv

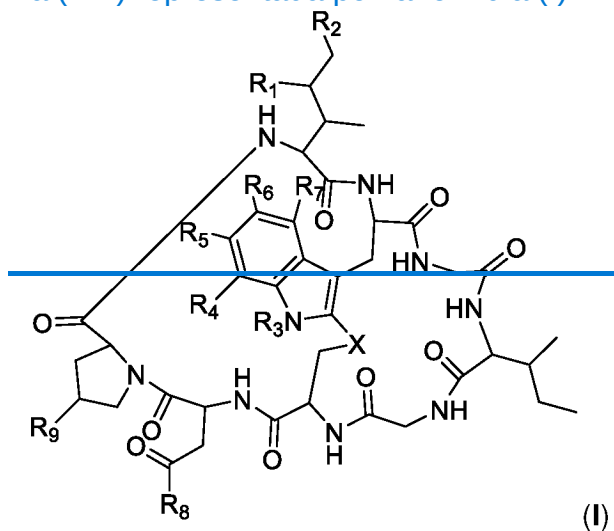
monocatenaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

5 [671](#). El conjugado de la reivindicación [570](#), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

10 [772](#). El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones [1 a 666-71](#), en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

[873](#). El conjugado de la reivindicación [72](#), en donde la IgG es IgG1 o IgG4.

15 ~~74. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 66-72, en donde Cy es una amatoxina (Am) representada por la fórmula (I)~~



~~en donde R₁ 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;

5 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 -SO₂-;

10 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;

15

— L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo 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 o heteroarileno opcionalmente sustituido; un dipéptido, -C(=O)-, un péptido o una combinación de los mismos;

20

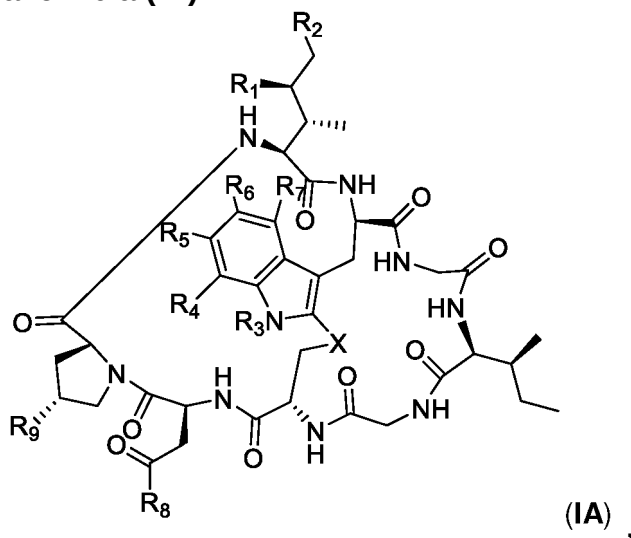
y

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 de unión a antígeno del mismo,~~
~~— en donde Am comprende exactamente un sustituyente R₆.~~

- 5 975. El conjugado de la reivindicación 174, en donde Am es una amatoxina representada por la fórmula (IA)



en donde los sustituyentes de la fórmula (IA) se definen como en la reivindicación 1.

- 10 ~~en donde 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;~~

- 15 ~~R₃ es H, R_C o R_D;~~

~~R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, OH, OR_C, OR_D, R_C o R_D;~~

~~R₈ es OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C o NR_CR_D;~~

~~R₉ es H, OH, OR_C u OR_D;~~

~~X es S, S(O) o SO₂;~~

~~— R_C es L-Z;~~

5 ~~— 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;~~

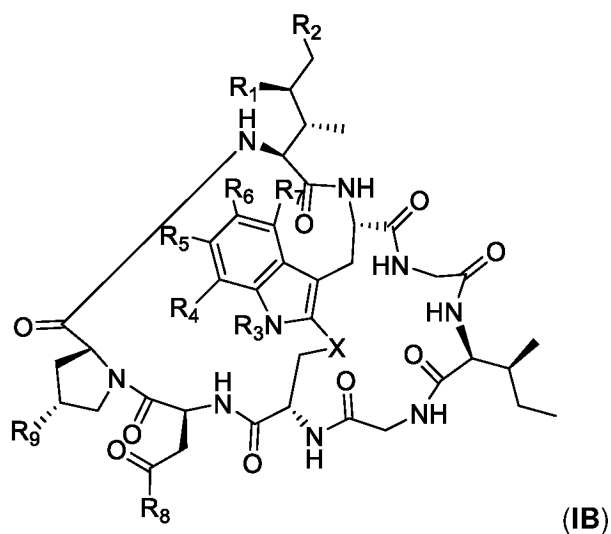
10 ~~— L es alquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno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

15 ~~— 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; y~~

~~— en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C;~~

20

1076. El conjugado de la reivindicación 174, en donde Am es una amatoxina representada por la fórmula **(IB)**



en donde los sustituyentes de la fórmula (IB) se definen como en la reivindicación 1.

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

5 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 ;

10 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;

15 — 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;~~

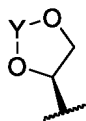
~~— L es alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquileno 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_E .~~

1177. El conjugado de la reivindicación 171 o 72, en donde R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:

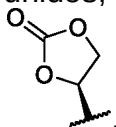


en donde Y es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR_E)-$ o $-C(R_E R_{E'})-$; y

R_E y $R_{E'}$ son cada uno independientemente alquileno $C_1-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquileno $C_1-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, alquenileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquenileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, alquinileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C_2-

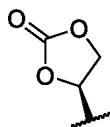
C₆-R_C opcionalmente sustituido, cicloalquileo-R_C opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo-R_C opcionalmente sustituido, arileo-R_C opcionalmente sustituido o heteroarileo-R_C opcionalmente sustituido.

- 5 [1278](#). El conjugado de la reivindicación [1177](#), en donde R_A y R_B, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:



[1379](#). El conjugado de la reivindicación [975](#) o [1076](#), en donde:

- 10 (a) R₁ es H, OH u OR_A;
 R₂ es H, OH u OR_B;
 R_A y R_B, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:



- 15 R₃, R₄, R₆ y R₇ son cada uno H;
 R₅ es OR_C;
 R₈ es OH o NH₂; y
 R₉ es H u OH;
- (b) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;
- 20 R₃ es R_C;
 R₄, R₆ y R₇ son cada uno H;
 R₅ es H, OH u O-alquilo C₁-C₆;
 R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH;

(c) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, OH, OR_C o R_C;

5 R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH;

o

(c) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

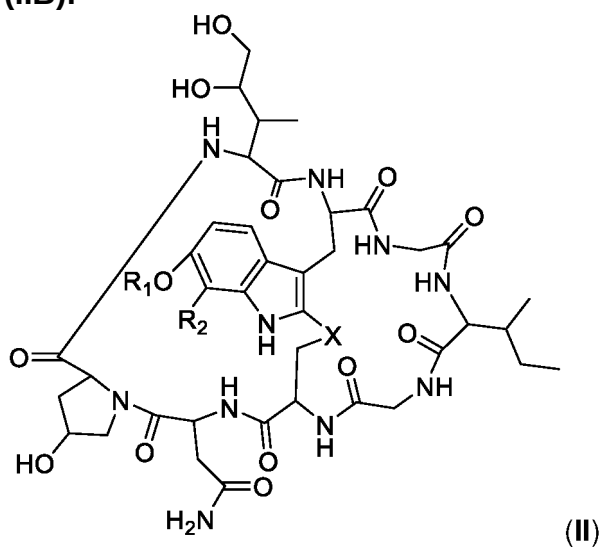
R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

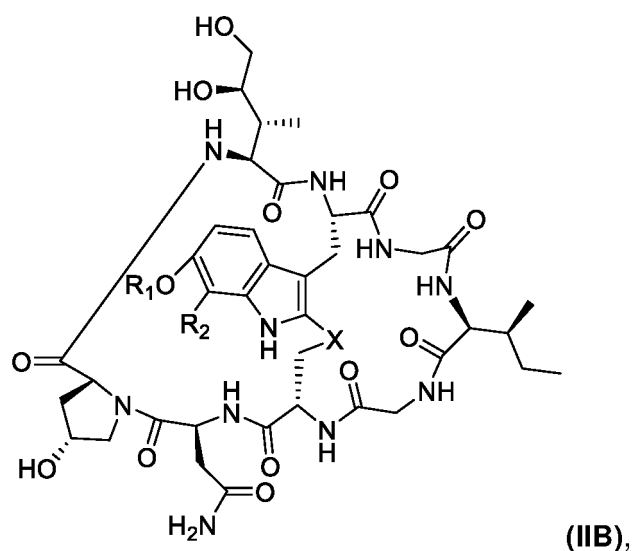
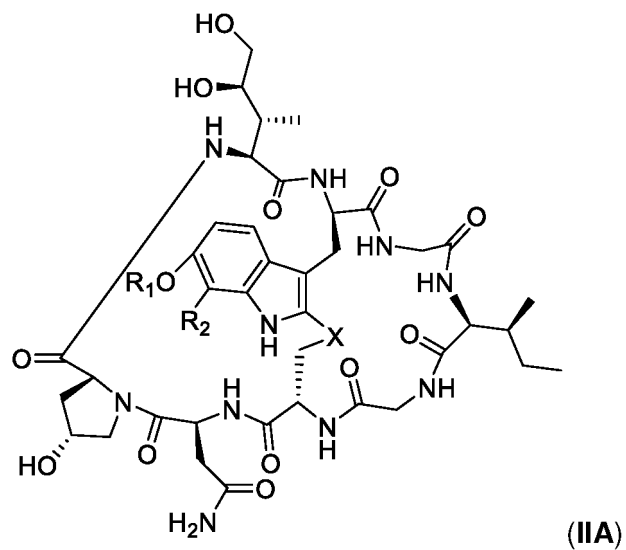
10 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H u OH;

R₈ es OR_C o NHR_C; y

R₉ es H u OH.

1480. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones [1 a 766-72](#), en
15 donde Cy es una amatoxina (Am) representada por la fórmula (II), la fórmula
(IIA), o la fórmula (IIB):





en donde X es S, SO o SO₂;

5 R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o 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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

10 R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o 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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo;

- 5 en donde cuando R_1 es H, R_2 es el enlazador y cuando R_2 es H, R_1 es el enlazador.

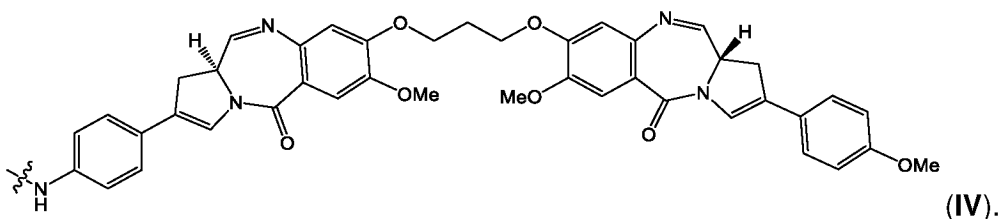
1581. El conjugado ~~de una cualquiera~~ de las reivindicación 1~~ones 66-72~~, en donde:

10 ~~(a) Cy es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4;~~

~~(b) Cy es una auristatina seleccionada entre el grupo que consiste en monometil auristatina E y monometil auristatina F;~~

15 ~~(c) Cy es una antraciclina seleccionada entre el grupo que consiste en daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina; o~~

~~(d) Cy es un derivado de dímero de pirrolobenzodicepina representado por la fórmula (IV):~~



20

1682. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1466-80 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

~~83.— La composición farmacéutica de la reivindicación 82, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intratumoral, parenteral, intratecal o intracerebroventricular a un paciente humano.~~

~~84.— La composición farmacéutica de la reivindicación 83, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración intravenosa a un paciente humano.~~

~~85.— Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo.~~

~~86.— Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo.~~

~~87.— Un método para prevenir el rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5, o fragmento de unión a antígeno del~~

~~mismo, antes de que el paciente humano reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.~~

5 ~~88. — Un método para agotar una población de células CD5+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente reciba un trasplante que comprenda células madre hematopoyéticas.~~

10 ~~89. — Un método que comprende administrar a un paciente humano un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde al paciente se le ha administrado anteriormente un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD5+ en el paciente.~~

15 ~~90. — Un método que comprende:~~

~~a. — administrar a un paciente humano un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD5+ en el paciente; y~~

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

~~91. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC CRL 8000.~~

25

92. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de CDR de región variable de la cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) y un conjunto de CDR de región variable de la cadena ligera (CDR1, CDR2 y CDR3) de anticuerpo OKT1 producido por la estirpe celular de hibridoma que tiene el número de acceso de ATCC CRL 8000.
93. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los siguientes dominios variables:
- a. — un V_L que tiene la secuencia de aminoácidos
- DIQMTQSPSSMSASLGDRVITICRASQDINSYLSWFFQQKPGKSPKTLIY
RANRL
- VDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQYEDFGIYYCQQYDESPWTFGGGT KLEIK
(SEQ ID NO: 1); y
- b. — un V_H que tiene la secuencia de aminoácidos
- QIQLVQSGPGLKKPGGSVRISCAASGYTFTNYGMNWWKQAPGKGLRW MGWI
NTHTGEPYADDFKGRFTFSLDTSKSTAYLQINSLRAEDTATYFCTR RG
YDWY FDWVGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 2); o
- c. — V_L que tiene la secuencia de aminoácidos
- NIVMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDVGTA VAWYQQKPDQSPKLLIY
WTSTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYFCHQYNSYNTEFG
SGTKLEIK (SEQ ID NO: 258); y
- d. — V_H que tiene la secuencia de aminoácidos

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQAPGKGLE
 WVAHIWWDDDVYYNPSLKSRLTITKDASKDQVSLKLSSVTAADTAVYYC
 VRRRATGTGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 257).

- 5 94. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):
- a. — una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 3);
- 10 b. — una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);
- c. — una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);
- d. — una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);
- 15 e. — una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y
- f. — una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8); o
- 20 g. — una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);
- h. — una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
- i. — una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
- 25

- j. ~~una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);~~
- k. ~~una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);~~
- 5 l. ~~una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).~~
95. ~~El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los~~
- 10 ~~siguientes dominios variables:~~
- a. ~~un V_L que tiene la secuencia de aminoácidos~~
~~DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYR~~
~~ANRL ESGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS~~
~~SLQYEDFGIYYCQQYDESPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 9); y~~
- 15 b. ~~un V_H que tiene la secuencia de aminoácidos~~
~~EIQLVQSGGGLVKPGGSVRISCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWMGWI~~
~~NTHYGEPTYADSFKGTRTFSLDDSKNTAYLQINSLRAEDTAVYFCTRRGYDW~~
~~YFDVWGQGGTTVTVSS (SEQ ID NO: 10).~~
- 20 96. ~~El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-90, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:~~
- a. ~~una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);~~
- 25 b. ~~una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID~~

NO: 12);

c. — una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13);

d. — una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);

e. — una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y

f. — una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).

97. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-96, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, un anticuerpo intacto, una molécula Fv monocaténaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un almacén proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

98. — El método de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

99. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-98, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG, IgA,

IgM, IgD e IgE.

100.— El método de la reivindicación 99, en donde la IgG es IgG1 o IgG4.

5 101.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-100, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es internalizado por una célula inmunitaria después de la administración al paciente.

10 102.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-101, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de promover la necrosis de una célula inmunitaria.

15 103.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-100, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de reclutar una o más proteínas del complemento a una célula inmunitaria tras la administración al paciente.

20 104.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 101-103, en donde la célula inmunitaria se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T, linfocito B y linfocito NK.

25 105.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-104, en donde el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del

~~paciente.~~

~~106.— El método de la reivindicación 105, en donde:~~

~~—— (a) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se
5 administra al paciente entre 1 hora y 7 días después de que la concentración del
anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado
sustancialmente de la sangre del paciente;~~

~~—— (b) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se
10 administra al paciente entre 6 horas y 3 días después de que la concentración
del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado
sustancialmente de la sangre del paciente;~~

~~—— (c) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se
15 administra al paciente entre 12 horas y 36 horas después de que la
concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya
eliminado sustancialmente de la sangre del paciente; o~~

~~—— (d) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se
20 administra al paciente 24 horas después de que la concentración del anticuerpo
o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente
de la sangre del paciente.~~

~~107.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-106, en donde las
células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas mantienen el
potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de dos o más
días tras el trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.~~

- 108.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-107, en donde las células madre hematopoyéticas son autólogas con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas son alogénas con respecto al paciente.
- 5 109.— El método de la reivindicación 108, en donde las células madre hematopoyéticas coinciden en HLA con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas no coinciden en HLA con respecto al paciente.
- 10 110.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-109, en donde la población de células CD5+ comprende células CD34+.
- 111.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85, 86 y 88-110, en donde la población de células CD5+ comprende linfocitos T.
- 15 112.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-111, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas son capaces de ubicarse en el tejido hematopoyético y/o restablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.
- 20 113.— El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-112, en donde tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas originan la recuperación de una población de células seleccionada entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos,
- 25 osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células

dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

114. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-113, en donde el paciente padece un trastorno de células madre, un trastorno de hemoglobinopatía, un trastorno mielodisplásico, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno metabólico, un cáncer y/o un trastorno autoinmunitario.

115. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno de hemoglobinopatía se selecciona entre el grupo que consiste en anemia falciforme, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich.

116. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia congénita o una inmunodeficiencia adquirida.

117. El método de la reivindicación 116, en donde la inmunodeficiencia adquirida es el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

118. El método de la reivindicación 114, 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.

119. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.
- 5 120. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es un cáncer hemático.
121. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica o leucemia linfocítica crónica.
- 10 122. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es mieloma múltiple.
123. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.
- 15 124. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 85-123, en donde el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiper inmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil.
- 20
- 25

125. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de disfunción inmunitaria por fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatitis herpética celiaca, enfermedad de crioglobulina, síndrome CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conectivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclonos mioclonos, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de

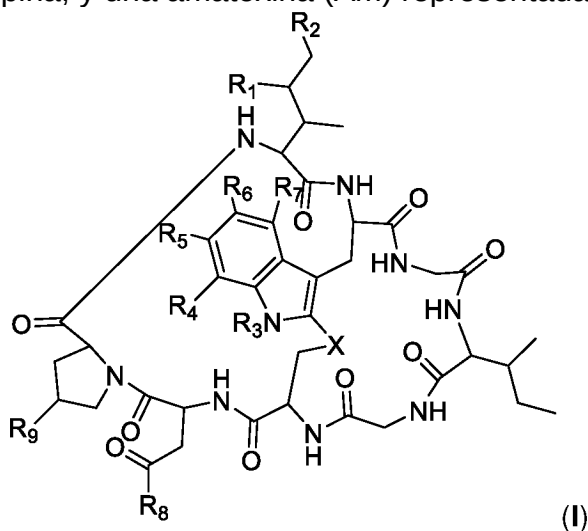
persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.

5 126. — El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes de tipo 1.

127. — El método de una cualquiera de las reivindicaciones 114-126, en donde el método trata el trastorno o cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, y Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina, un dímero de indolinobenzodiacepina, y una amatoxina (Am) representada por la fórmula (I):



10

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;

15

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;

R₈ es OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C o NR_CR_D;

R₉ es H, OH, OR_C u OR_D;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

5 R_C es -L-Z;

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

10 L es alquilenos C₁-C₆, heteroalquilenos C₁-C₆, alquenilenos C₂-C₆, heteroalquenilenos C₂-C₆, alquinilenos C₂-C₆, heteroalquinilenos C₂-C₆, cicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilenos, heteroarilenos o comprende un dipéptido, -C(=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

15 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 la amatoxina comprende exactamente un sustituyente R_C.

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma
20 ATCC HB 8000, o es un anticuerpo según se expone en la Tabla 1.

3. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):

25 a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID

- NO: 3);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8);
- o
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).

4. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:
 - a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);
 - 5 b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID NO: 12);
 - c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13);
 - d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);
 - 10 e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y
 - f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).
- 15 5. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocaténaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un almacén proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula
 - 20 F(ab')₂ y un tándem di-scFv.
 - 25

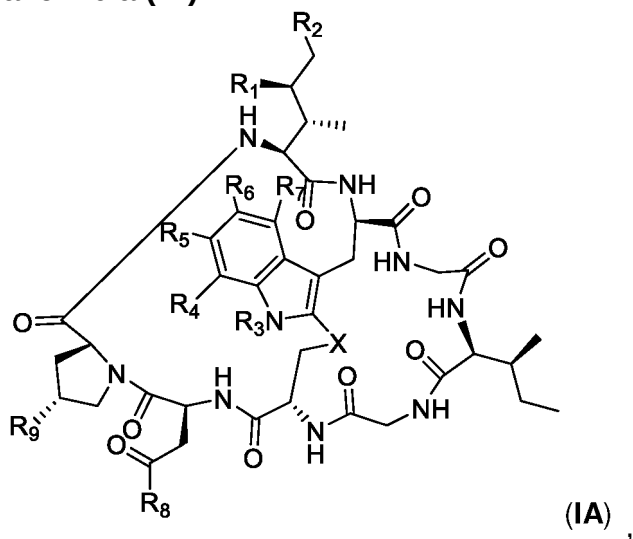
6. El conjugado de la reivindicación 5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

5

7. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

10 8. El conjugado de la reivindicación 7, en donde la IgG es IgG1 o IgG4.

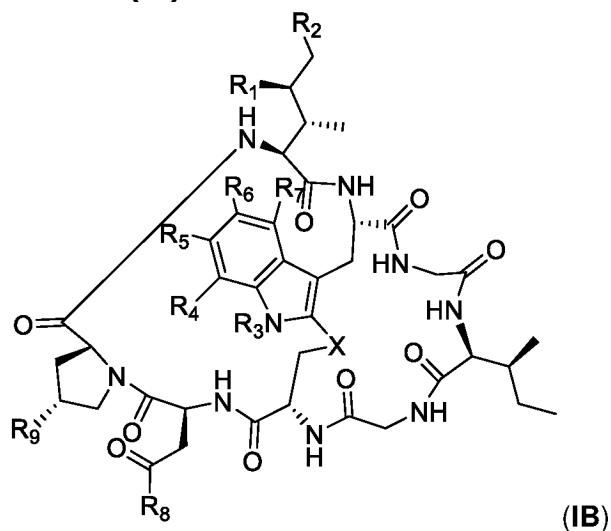
9. El conjugado de la reivindicación 1, en donde Am es una amatoxina representada por la fórmula **(IA)**



15 en donde los sustituyentes de la fórmula (IA) se definen como en la reivindicación 1.

10. El conjugado de la reivindicación 1, en donde Am es una amatoxina

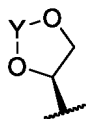
representada por la fórmula **(IB)**



en donde los sustituyentes de la fórmula (IB) se definen como en la reivindicación 1.

5

11. El conjugado de la reivindicación 1, en donde R_A y R_B, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:



10 en donde Y es -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR_E)- o -C(R_ER_{E'})-; y

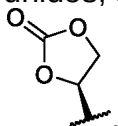
R_E y R_{E'} son cada uno independientemente alquileo C₁-C₆-R_C opcionalmente sustituido, heteroalquileo C₁-C₆-R_C opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆-R_C opcionalmente sustituido, cicloalquileo-R_C opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo-R_C opcionalmente sustituido, arileno-R_C opcionalmente

15

sustituido o heteroarileno- R_C opcionalmente sustituido.

12. El conjugado de la reivindicación 11, en donde R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:

5

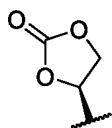


13. El conjugado de la reivindicación 9 o 10, en donde:

(a) R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

10 R_A y R_B , 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 ;

15 R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH;

(b) 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;

20 R_5 es H, OH u O-alquilo C_1 - C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH;

(c) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, OH, OR_C o R_C;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH;

5 o

(c) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

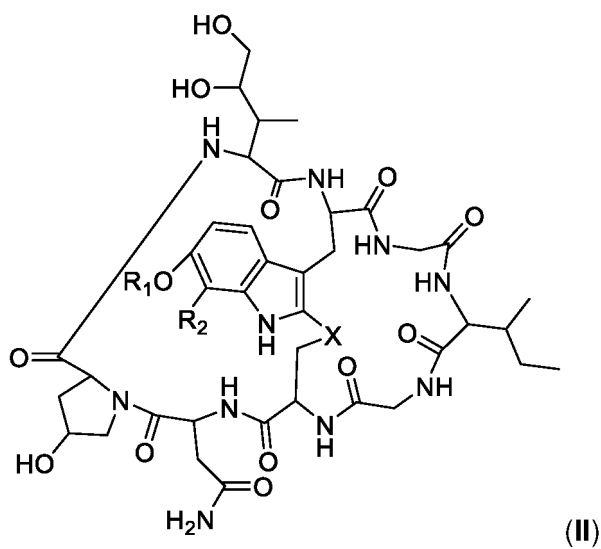
R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H u OH;

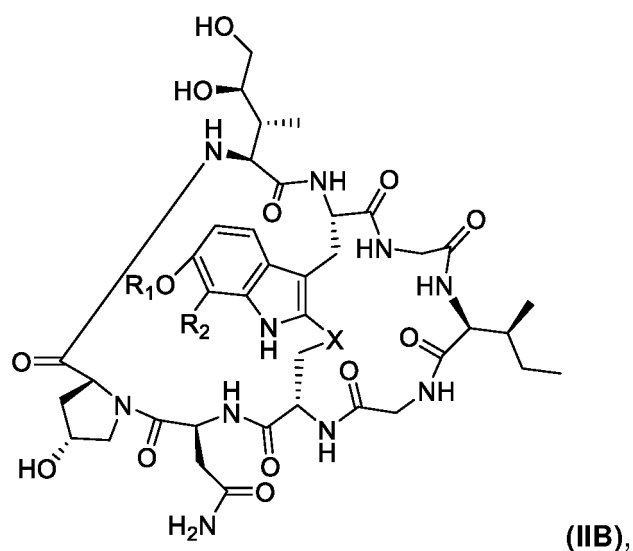
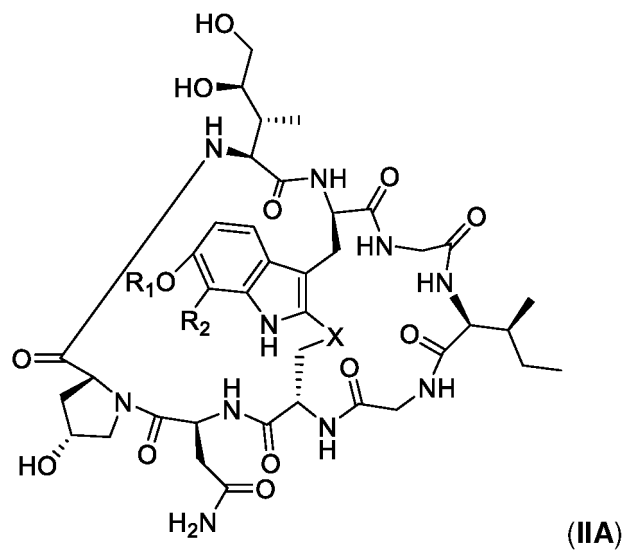
R₈ es OR_C o NHR_C; y

10 R₉ es H u OH.

14. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Cy es una amatoxina (Am) representada por la fórmula **(II)**, la fórmula **(IIA)**, o la fórmula **(IIB)**:



15



en donde X es S, SO o SO₂;

5 R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o 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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

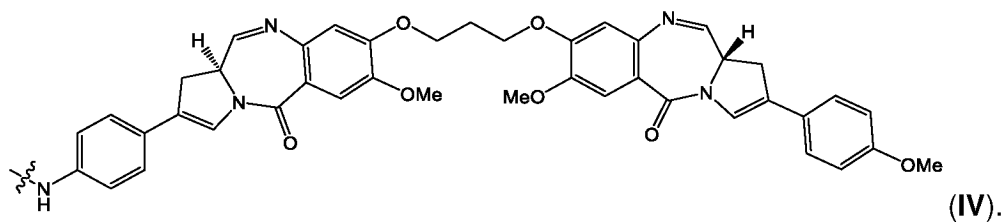
10 R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o fragmento

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 dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo;

5 en donde cuando R_1 es H, R_2 es el enlazador y cuando R_2 es H, R_1 es el enlazador.

15. El conjugado de la reivindicación 1, en donde Cy es un derivado de dímero de pirrolobenzodiacepina representado por la fórmula (IV):

10



16. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente farmacéuticamente
15 aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0006865
Recibo: 23-141087
Fecha: 10/01/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 782337
CUS: 1857065220

Patente PCT
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL AGOTAMIENTO DE CÉLULAS CD5+

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000