

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD117 aislado 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: 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;

ii) 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;

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: 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;

iv) 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;

v) una región variable de cadena pesada que comprende
5 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
10 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
15 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: 158 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
20 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
25 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
30 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: 160 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;

5 ix) 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;

10 x) 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;

15 xi) 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;

20 xii) 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;

25 xiii) 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;

30

ixv) 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;

5 xv) 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
10 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
15 CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 166;

xvi) 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
20 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 95;

xvii) 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
25 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
30 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;

xviii) 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;

ixx) 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; o

xx) 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.

2. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 1, 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 (BLI).

3. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a
5 antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde (i) el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano; (ii) el anticuerpo es un anticuerpo intacto; (iii) el anticuerpo es una IgG, opcionalmente, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4; o (iv)
10 en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

4. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a
antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones
15 1-3, 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.

20 5. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una región Fc que comprende al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que
25 consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU), opcionalmente, en donde la región Fc comprende las sustituciones de aminoácidos D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

30 6. Un anticuerpo intacto 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.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 8. 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 1-7.

15 9. El conjugado de la reivindicación 8, 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
20 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.

25 10. El conjugado de la reivindicación 9, 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.

30 11. 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

(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: 153 y
5 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
10 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;

(ii) 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
15 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 152;

(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
20 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
25 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;

(iv) una región variable de cadena pesada que comprende
30 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;

(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: 159 y
5 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
10 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: 158 y una región variable de cadena ligera que comprende la
15 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
20 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
25 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;

(viii) una región variable de cadena pesada que comprende
30 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;

(ix) 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;

5 (x) 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
10 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
15 CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 189;

(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
20 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;

(xii) 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;

25 (xiii) 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

30 (xiv) 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.

12. El ADC de la reivindicación 11, 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 calicheamínica y un dímero de pirrolobenzodiazepina.

13. 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: 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;

(ii) 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;

(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: 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;

(iv) 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;

(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: 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;

(vi) 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;

(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: 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;

(viii) 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;

(ix) 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;

(x) 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;

(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: 99;

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

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

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

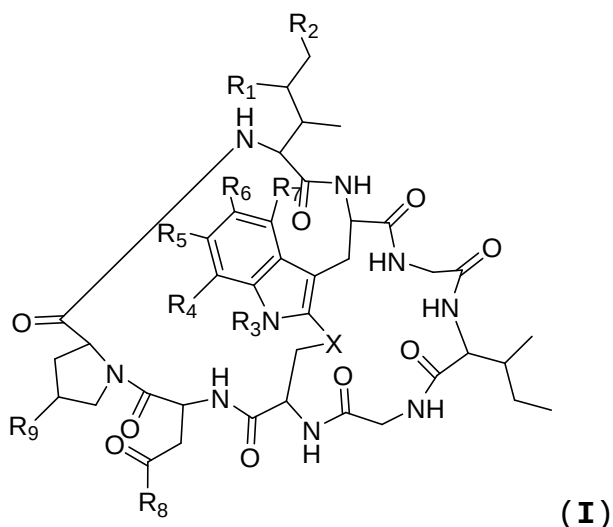
y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;

o

(xiv) 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.

14. El ADC de la reivindicación 13, en donde el Am-L-Z está representado por la fórmula (I)



20 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 sustituido;

25 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 ;

5 X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

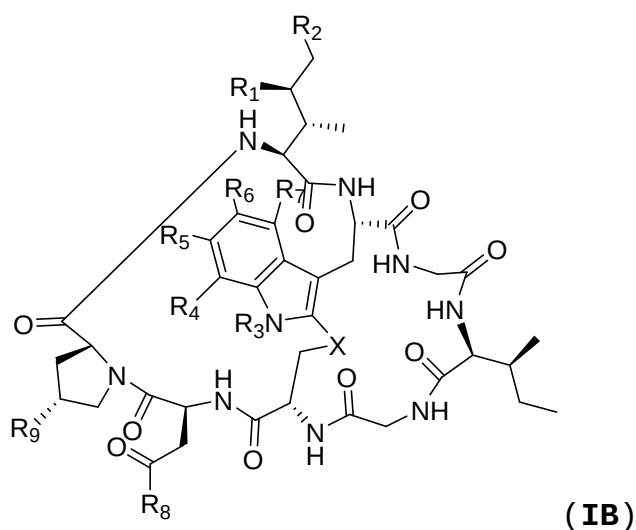
R_D es alquilo C₁-C₆ sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆ sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo o sustituido o heteroarilo sustituido;

L es alquilenilo C₁-C₆ sustituido, heteroalquilenilo C₁-C₆ sustituido, alquenilenilo C₂-C₆ sustituido, heteroalquenilenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilenilo C₂-C₆ sustituido, heteroalquinilenilo C₂-C₆ 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 .

25 15. El ADC de la reivindicación 13, 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 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 ,
 10 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;

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

20 L es alquilenos C₁-C₆ sustituido, heteroalquilenos C₁-C₆
 sustituido, alquenilenos C₂-C₆ sustituido, heteroalquenilenos C₂-
 C₆ sustituido, alquinilenos C₂-C₆ sustituido, heteroalquinilenos
 C₂-C₆ sustituido, cicloalquilenos sustituido,
 heterocicloalquilenos sustituido, arilenos sustituido,
 25 heteroarilenos 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

5 de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

16. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, 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, opcionalmente, 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.

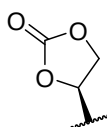
15

17. El ADC de la reivindicación 14 o 15, en donde

(i) 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

25 R_9 es H u OH;

o

(ii) 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;

30 R_5 es H, OH u alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH;

o

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

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

5 R_4 es OR_C o R_C ;

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;

o

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

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

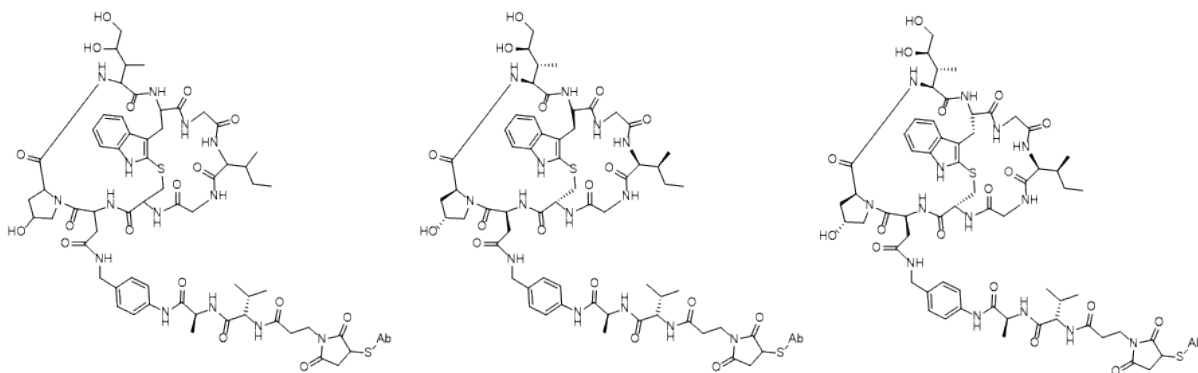
R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;

R_8 es OR_C o NHR_C ; y

R_9 es H u OH.

15

18. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) representado por uno cualquiera de los siguientes:



en donde Ab es un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de

20 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: 153 y
 25 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;

(ii) 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;

(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: 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;

(iv) 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;

(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: 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;

(vi) 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;

(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: 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;

(viii) 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;

(ix) 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;

(x) 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;

(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: 99;

(xii) 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;

(xiii) 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

(xiv) 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.

19. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-18, en donde (i) el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se internaliza por una célula CD117+; (ii) el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano; (iii) el anticuerpo es un anticuerpo intacto; (iv) el

anticuerpo es una IgG, opcionalmente, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4; o (v) el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

5 20. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, 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
10 una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 183.

21. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-20, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del
15 mismo, comprende una región Fc que comprende al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234A y L235A (numeración según el índice de EU), opcionalmente, en donde la región Fc comprende las sustituciones de los aminoácidos D265C, L234A y L235A
20 (numeración según el índice de EU).

22. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos
25 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.

30 23. Una composición farmacéutica que comprende el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 13-22, y un portador farmacéuticamente aceptable.