

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad respecto de
la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/576.572,
presentada el 24 de octubre de 2017; la Solicitud Provisional
de los Estados Unidos n.º 62/596.569, presentada el 8 de
diciembre de 2017; la Solicitud Provisional de los Estados
10 Unidos n.º 62/632.967, presentada el 20 de febrero de 2018; y
la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/638.053,
presentada el 2 de marzo de 2018. Los contenidos íntegros de
cada una de las solicitudes de prioridad se incorporan al
presente documento por referencia.

15

Campo de la invención

La invención se refiere a anticuerpos anti-CD117, a
conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) y a fragmentos de unión
20 a antígeno de los mismos, así como a métodos para tratar
pacientes que padecen varias patologías, tales como
enfermedades hematológicas, trastornos metabólicos, cánceres y
enfermedades autoinmunitarias, entre otras, mediante la
administración de un anticuerpo o un conjugado de anticuerpo-
25 fármaco (ADC), capaz de unirse a un antígeno expresado por una
célula hematopoyética, tal como una célula madre
hematopoyética.

Antecedentes de la invención

30

A pesar de los avances en la técnica médica, sigue

habiendo demanda para el tratamiento de patologías del sistema hematológico, tal como enfermedades de una célula sanguínea particular, trastornos metabólicos, cánceres y afecciones autoinmunitarias, entre otras. Aunque las células madre hematopoyéticas tienen un potencial terapéutico significativo, una limitación que ha impedido su uso en la clínica ha sido la dificultad asociada con garantizar el injerto de los trasplantes de células hematopoyéticas en un hospedador.

En la actualidad hay necesidad de composiciones que se dirigen a células madre endógenas específicas que pueden usarse como agentes de acondicionamiento para promover el injerto de los injertos de células madre hematopoyéticas, de tal forma que se conserva la multipotencia y la funcionalidad hematopoyética de estas células en el paciente después del trasplante.

CD117 (también denominado c-kit o receptor de factor de células madre (SCRF)) es una tirosina cinasa receptora transmembrana sencilla que se une al ligando de factor de células madre (SCF). SCF induce la homodimerización de cKIT, lo que activa su actividad de tirosina cinasa y señala a través de las vías tanto de PI3-AKT como de MAPK (Kindblom et al., *Am J. Path.* 1998 152(5):1259).

Inicialmente, CD117 se descubrió como un oncogén y se ha estudiado en el campo de la oncología (véase, por ejemplo, Stankov et al. (2014) *Curr Pharm Des.* 20(17):2849-80). En la actualidad se está estudiando un conjugado de anticuerpo-fármaco (KTN0158) dirigido contra CD117 para el tratamiento de tumores estromales gastrointestinales refractarios (GIST) (por

ejemplo, "KTN0158, a humanized anti-KIT monoclonal antibody, demonstrates biologic activity against both normal and malignant canine mast cells" London et al. (2016) *Clin Cancer Res* DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2152).

5

CD117 se expresa a alto nivel en células madre hematopoyéticas (HSC). Este patrón de expresión hace que CD117 sea una diana potencial para el condicionamiento entre una gran variedad de enfermedades. sin embargo, sigue habiendo necesidad
10 de una terapia a base de anti-CD117 que sea eficaz para condicionar a un paciente para un trasplante, tal como un trasplante de médula ósea.

Sumario de la invención

15

En el presente documento se describen anticuerpos y porciones de unión a antígeno de los mismos, que se unen específicamente a CD117 humano (también conocido como c-kit), así como composiciones y métodos de uso de dichos anticuerpos.
20 En particular, los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento pueden usarse en conjugados de anticuerpo anti-CD117-fármaco (ADC).

En una realización, la presente invención proporciona
25 composiciones y métodos para el tratamiento directo de diversos trastornos del sistema hematopoyético, trastornos metabólicos, cánceres y enfermedades autoinmunitarias, entre otras. La invención presenta además métodos para condicionar a un paciente, tal como un paciente humano, antes de recibir una
30 terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas a fin de promover el injerto de los injertos de células madre

hematopoyéticas. El paciente puede ser uno que padezca uno o más trastornos hematológicos, tales como hemoglobinopatía u otra patología hematopoyética y por tanto, necesita el trasplante de células madre hematopoyéticas. Como se describe

5 en el presente documento, las células madre hematopoyéticas son capaces de diferenciarse en una multitud de tipos celulares en el linaje hematopoyético y pueden administrarse a un paciente para poblar o repoblar un tipo celular que es deficiente en el paciente. La invención presenta métodos de

10 tratamiento de un paciente con anticuerpos y conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) capaces de unirse a proteínas expresadas por células hematopoyéticas, tales como CD117 (incluyendo, por ejemplo, GNNK+ CD117), a fin de (i) tratar directamente una enfermedad, tal como un trastorno

15 hematológico, enfermedad metabólica, cáncer o enfermedad autoinmunitaria, entre otras descritas en el presente documento, eliminando de manera selectiva una población de células que expresa CD117, tal como una célula sanguínea aberrante, célula cancerosa o célula autoinmunitaria y/o (ii)

20 eliminar una población de células madre hematopoyéticas endógenas en el paciente. La actividad anterior permite el tratamiento directo de una gran variedad de trastornos asociados con una célula del linaje hematopoyético, ya que CD117 puede expresarse por una célula cancerosa, tal como una

25 célula de leucemia, un linfocito autoinmunitario, tal como un linfocito T que expresa un receptor de linfocitos T que reacciona de manera cruzada con un autoantígeno, entre otros tipos celulares. Esta última actividad, la eliminación selectiva de células madre hematopoyéticas, crea a su vez un

30 vacío que puede rellenarse posteriormente mediante el injerto exógeno (por ejemplo, autólogo, alogénico o singenético) de

células madre hematopoyéticas. Por lo tanto, la invención proporciona métodos de tratamiento de una variedad de afecciones hematopoyéticas, tales como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-
5 Aldrich, deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia severa combinada, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan y síndrome de Schwachman-Diamond, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia
10 adquirida, así como cánceres y enfermedades autoinmunitarias, entre otras.

En un aspecto, la invención proporciona un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano
15 mediante la administración de una cantidad eficaz de un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a CD117, donde el anticuerpo o el fragmento se conjuga a una citotoxina (formando un ADC).

20 En otro aspecto, la invención proporciona un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas mediante la administración, antes de que el paciente reciba un trasplante que incluye células madre hematopoyéticas, una
25 cantidad eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno capaz de unirse a CD117, conjugado a una citotoxina (un ADC).

En otro aspecto, la invención presenta un método, por
30 ejemplo, de tratamiento de un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, que incluye

administrar a un paciente humano un trasplante que incluye células madre hematopoyéticas, en donde se ha administrado previamente al paciente un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD117, conjugado con una citotoxina (formando un ADC) en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente.

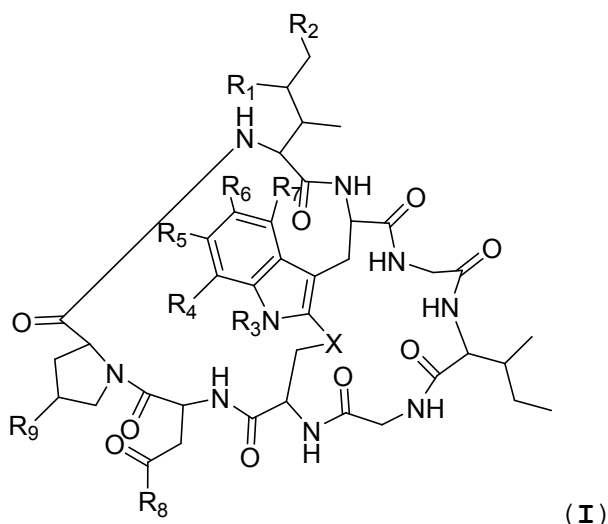
En un aspecto adicional, la invención presenta un método, por ejemplo, de tratamiento de un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, incluyendo: administrar a un paciente humano un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD117, conjugado a una citotoxina (formando un ADC) en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente y posteriormente, administrar al paciente un trasplante que incluye células madre hematopoyéticas.

En cualquiera de los aspectos anteriores, la citotoxina puede ser, por ejemplo, exotoxina A de *Pseudomonas*, desBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, tal como α -amanitina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina o un dímero de indolinobenzodiazepina o una variante de los mismos.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la citotoxina es una amatoxina o un derivado de la misma, tal como α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico y proamanulina. En una realización, la citotoxina es una

amanitina.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la citotoxina es una amatoxina y el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado a la citotoxina se representa por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, L es un enlazador, Z es un resto químico y Am es la amatoxina. En algunas realizaciones, la amatoxina se conjuga a un enlazador. En algunas realizaciones, el conjugado de amatoxina-enlazador Am-L-Z se representa por la fórmula (I)



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

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

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

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

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

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

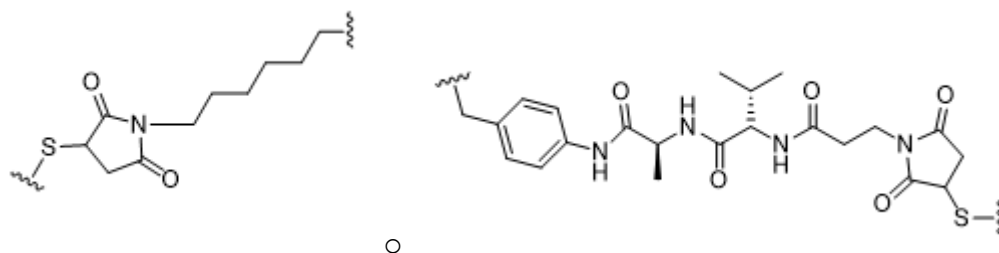
R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₆), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C₂-C₆), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C₂-C₆), alquinilo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

L es un enlazador, tal como alquileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquileno C₁-C₆), heteroalquileno opcionalmente sustituido (heteroalquileno C₁-C₆), alquenileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenileno C₂-C₆), heteroalquenileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenileno C₂-C₆), alquinileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinileno C₂-C₆), heteroalquinileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinileno C₂-C₆), 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 un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117).

En algunas realizaciones, Am contiene exactamente un sustituyente R_C .

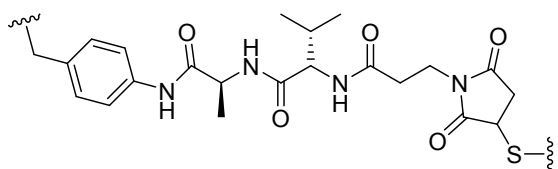
En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto
5 químico Z, tomados juntos como L-Z, es



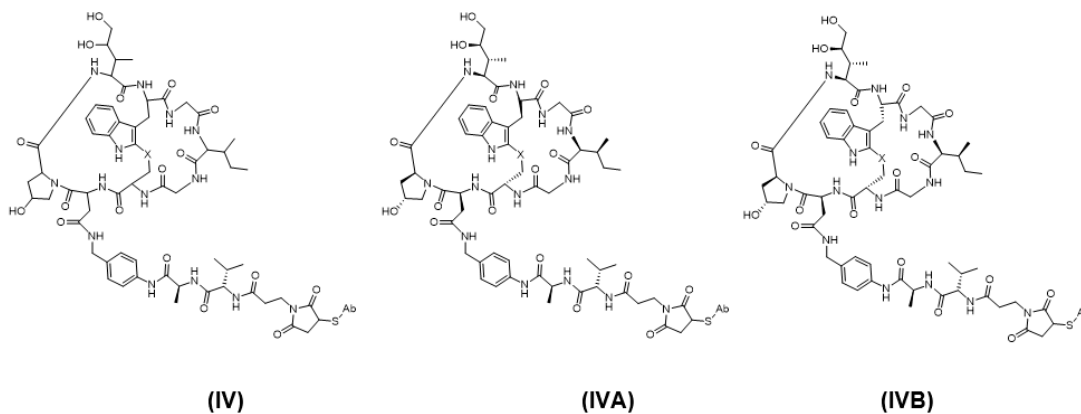
o

donde S es un átomo de azufre que representa el sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a
antígeno del mismo, que se une a CD117 (por ejemplo, a partir
10 del grupo -SH de un resto de cisteína).

En algunas realizaciones, L-Z es

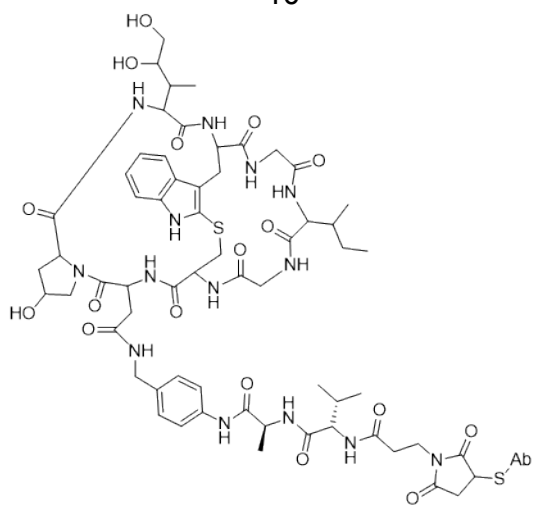


En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es uno de:

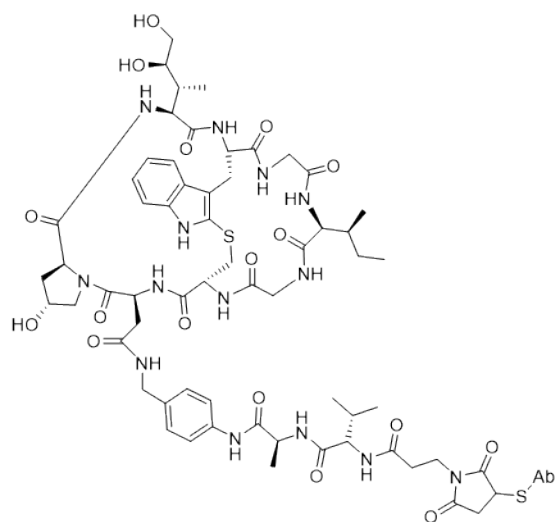


15 en donde X es -S-, -S(O)- o -SO₂-.

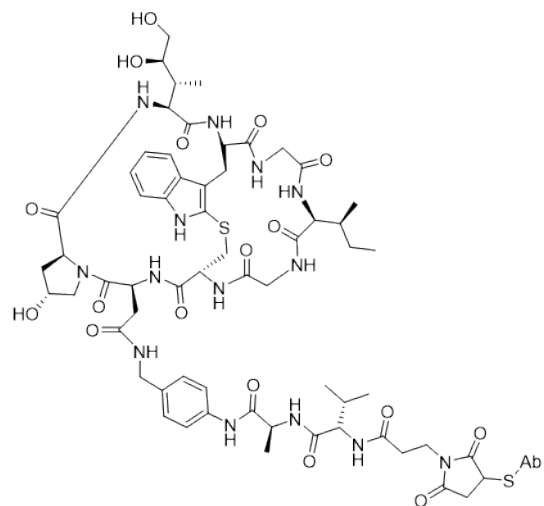
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



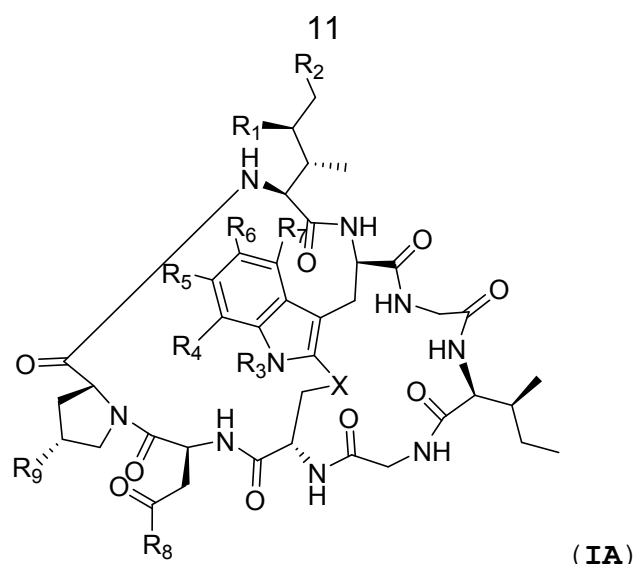
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



En algunas realizaciones, 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 ;

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 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

10 R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es 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 ;

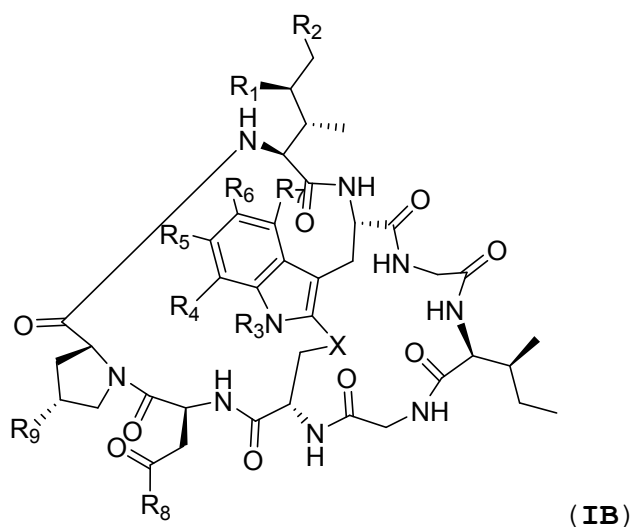
R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

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

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo
 C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,
 heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por
 20 ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente
 sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo
 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6),
 heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,
 heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 25 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo

fórmula (IB)



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 ;

- 10 R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es 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 ;

- 15 R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

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

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido,

20

25

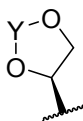
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
sustituido;

L es un enlazador, tal como alquilenio opcionalmente
5 sustituido (por ejemplo, alquilenio C_1-C_6), heteroalquilenio
opcionalmente sustituido (heteroalquilenio C_1-C_6), alquenilenio
opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilenio C_2-C_6),
heteroalquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo,
heteroalquenilenio C_2-C_6), alquinilenio opcionalmente sustituido
10 (por ejemplo, alquinilenio C_2-C_6), heteroalquinilenio
opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilenio C_2-C_6),
cicloalquilenio opcionalmente sustituido,
heterocicloalquilenio opcionalmente sustituido, arilenio
opcionalmente sustituido, heteroarilenio opcionalmente
15 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 un anticuerpo o un fragmento
20 de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como
GNNK+ CD117); y

en donde Am contiene exactamente un sustituyente R_C .

En algunas realizaciones, R_A y R_B , junto con los átomos de
oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un
25 grupo heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:



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

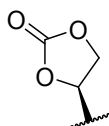
R_E y $R_{E'}$ son cada uno independientemente alquilen $C_1-C_6-R_C$,
heteroalquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , alquenilenio
30 C_2-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , heteroalquenilenio C_2-C_6

opcionalmente sustituido- R_C , alquinileno C_2-C_6 opcionalmente
 sustituido- R_C , heteroalquinileno C_2-C_6 opcionalmente
 sustituido- R_C , cicloalquileno opcionalmente sustituido- R_C ,
 heterocicloalquileno opcionalmente sustituido- R_C , arileno
 5 opcionalmente sustituido- R_C o heteroarileno opcionalmente
 sustituido- R_C .

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la
 fórmula **(IA)** o la fórmula **(IB)**, en donde R_1 es H, OH, OR_A u
 10 OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

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



15 R_3 es H o R_C ;

R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

20 R_8 es OH, NH_2 , OR_C o NHR_C ;

R_9 es H u OH; y

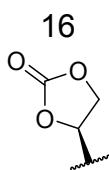
en donde R_C y R_D son cada uno como se han definido
 anteriormente.

25 En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la
 fórmula **(IA)** o 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 , junto con los átomos de oxígeno a los que están
 30 unidos, se combinan para formar:



R_3 es H o R_C ;

cada uno de R_4 y R_5 es independientemente H, OH, OR_C , R_C u OR_D ;

5 R_6 y R_7 son cada uno H;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C o NHR_C ;

R_9 es H u OH; y

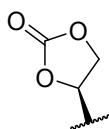
en donde R_C es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la
10 fórmula **(IA)** o la fórmula **(IB)**,

en donde R_1 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:



15 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 ;

R_9 es H u OH; y

20 en donde R_C es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la
fórmula **(IA)** o la fórmula **(IB)**,

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 es R_C ;

25 R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u Oalquilo C_1-C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ;

R_9 es H u OH; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente.

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3, R_6 y R_7 son cada uno H ;

5 cada uno de R_4 y R_5 es independientemente H , OH , OR_C o R_C ;

R_8 es OH o NH_2 ;

R_9 es H u OH ; y

en donde R_c es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la

10 fórmula (IA) o la fórmula (IB),

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3, R_6 y R_7 son cada uno H ;

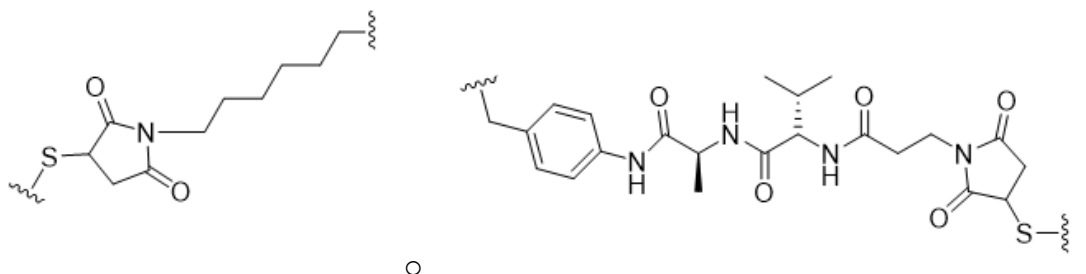
R₄ y R₅ son cada uno independientemente H u OH;

$$R_8 \text{ es } OH, NH_2, OR_C \text{ o } NHR_C;$$

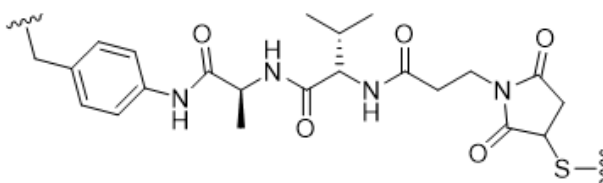
15 R₉ es H u OH; y

en donde R_c es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es

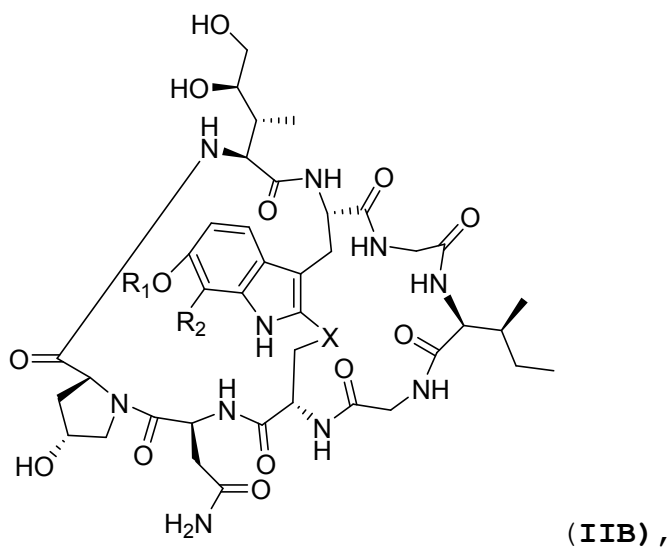
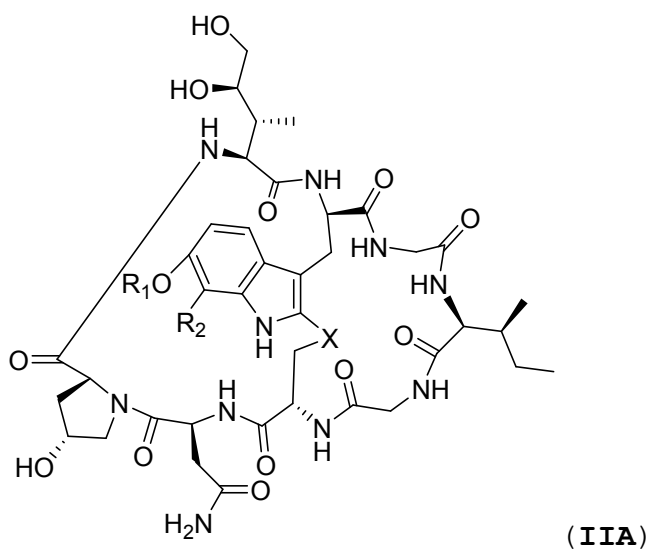
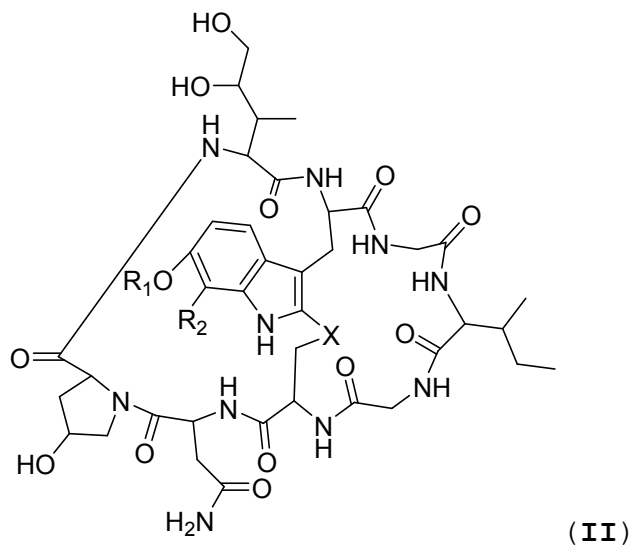


En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (II), la fórmula (IIA) o la fórmula (IIB)

18



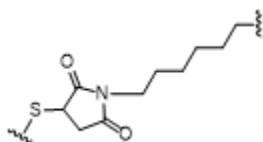
en donde X es S, SO o SO₂; R₁ es H o un enlazador unido
 5 covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno
 del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de
 una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo
 presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente
 en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 10 y R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o

al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; en donde cuando R_1 es H, R_2 es el enlazador y cuando R_2 es H, R_1 es el enlazador.

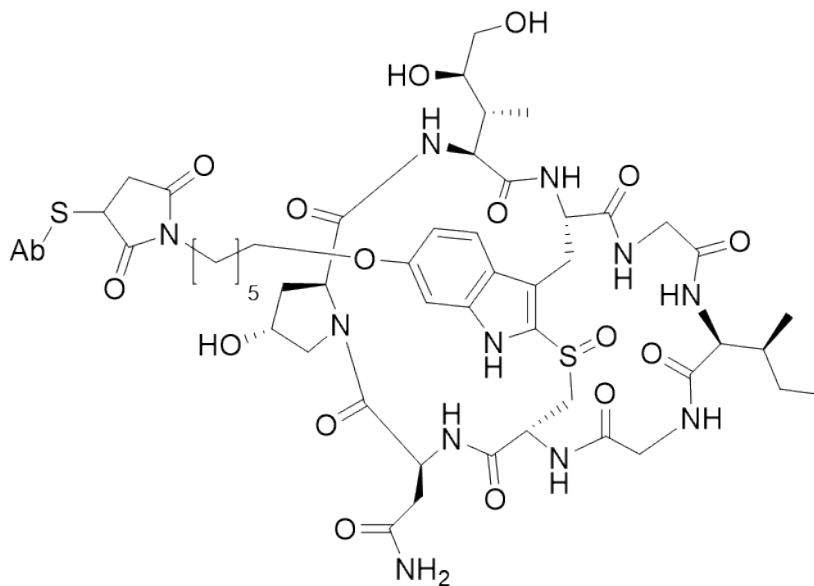
En algunas realizaciones, el enlazador comprende una unidad de $-(CH)_{2n}-$, donde n es un número entero de 2-6.

10

En algunas realizaciones, R_1 es el enlazador y R_2 es H y el enlazador y el resto químico, juntos como L-Z, es

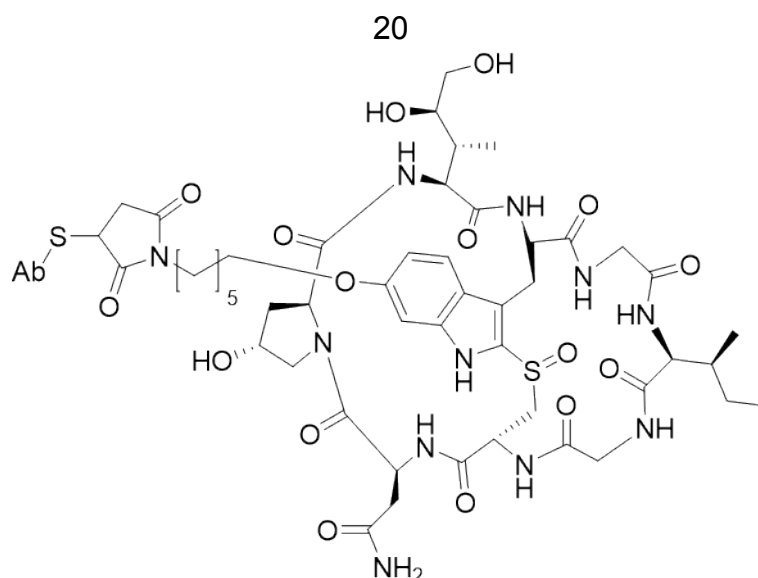


En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



15

En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la citotoxina es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4. En algunas realizaciones, la citotoxina es una auristatina seleccionada entre el grupo que consiste en monometil auristatina E y monometil auristatina F. En algunas realizaciones, la citotoxina es una antraciclina seleccionada entre el grupo que consiste en daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina.

En otro aspecto, la invención presenta un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano mediante la administración de una cantidad eficaz de un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno o un ADC del mismo capaz de unirse a GNNK+ CD117.

En una realización adicional, la invención presenta un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas mediante la administración, antes de que el paciente reciba un trasplante que contiene células madre hematopoyéticas, una cantidad eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC capaz de

unirse a GNNK+ CD117.

En otro aspecto, la invención presenta un método, por ejemplo, de tratamiento de un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, que incluye administrar a un paciente humano un trasplante que contiene células madre hematopoyéticas, en donde se ha administrado previamente al paciente un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC capaz de unirse a GNNK+ CD117 en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente.

En un aspecto adicional, la invención presenta un método, por ejemplo, de tratamiento de un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, incluyendo: administrar a un paciente humano un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC capaz de unirse a GNNK+ CD117 en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente y posteriormente, administrar al paciente un trasplante que incluye células madre hematopoyéticas.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina variable dual, una molécula de Fv monocatenario

(scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula $F(ab')_2$ y un di-scFv en tándem. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado
5 entre el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, se internaliza por una célula hematopoyética, tal
10 como una célula madre hematopoyética, célula cancerosa o célula autoinmunitaria después de la administración al paciente. Por ejemplo, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC puede internalizarse por las células madre hematopoyéticas, células cancerosas o células autoinmunitarias
15 mediante endocitosis mediada por receptor (por ejemplo, tras la unión a CD117 en la superficie celular, tal como GNNK+ CD117). En algunas realizaciones, puede liberarse intracelularmente una citotoxina unida covalentemente al anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo
20 mediante escisión química (por ejemplo, mediante escisión enzimática o no específica de un enlazador descrito en el presente documento). Entonces, la citotoxina puede acceder a su diana intracelular (tal como el aparato del huso mitótico, el ADN nuclear, el ARN ribosomal o las topoisomerasas, entre
25 otros) a fin de promover la muerte de una célula hematopoyética endógena, tal como una célula madre hematopoyética endógena antes de la terapia de trasplante, una célula cancerosa endógena o una célula autoinmunitaria endógena, entre otras.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno

del mismo o un ADC es capaz de promover la necrosis de una célula hematopoyética, tal como una célula madre hematopoyética, célula cancerosa o célula autoinmunitaria, entre otras. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el
5 fragmento de unión a antígeno del mismo puede promover la muerte de una célula madre hematopoyética antes de la terapia de trasplante, una célula cancerosa endógena o una célula autoinmunitaria endógena, entre otras, reclutando una o más proteínas del complemento, linfocitos citolíticos naturales
10 (NK), macrófagos, neutrófilos y/o eosinófilos a la célula, tal como una célula madre hematopoyética tras la administración al paciente.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos
15 anteriores, el trasplante que contiene células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de la concentración del anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC se haya reducido sustancialmente de la sangre del paciente.

20

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas mantienen el potencial funcional de las células madre hematopoyéticas después de dos o más días (por ejemplo,
25 de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 días, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 días, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 días, tal como 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12
30 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26

días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días o más) después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas son capaces de localizarse en tejido hematopoyético, tal como la médula ósea y/o restablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

10

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas dan lugar a la recuperación de una población de células seleccionadas entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

20

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el método se usa para tratar uno o más trastornos, tal como mediante la eliminación de una población de células madre hematopoyéticas en un paciente antes de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas para proporcionar un nicho en el que se pueden alojar las células madre hematopoyéticas trasplantadas. Después del trasplante, las células madre hematopoyéticas pueden establecer una hematopoyesis productiva, a fin de reponer un tipo celular deficiente en el paciente o un tipo celular que se está eliminando o se ha eliminado de manera activa, por ejemplo,

30

mediante métodos quimioterapéuticos. Por ejemplo, el paciente puede ser uno que padece un trastorno de células madre. En algunas realizaciones, el paciente padece un trastorno de hemoglobinopatía, tal como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich. El paciente puede padecer un trastorno de inmunodeficiencia, tal como un trastorno de inmunodeficiencia congénita o un trastorno de inmunodeficiencia adquirida (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana o síndrome de la inmunodeficiencia adquirida). En algunas realizaciones, el paciente padece un trastorno metabólico, tal como enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática. En algunas realizaciones, el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada severa, síndrome por hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil. En algunas realizaciones, el paciente padece una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y diabetes de tipo 1. En algunas realizaciones, el paciente padece un cáncer o enfermedad mieloproliferativa, tal como un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el paciente padece leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin. En algunas realizaciones, el paciente padece una

enfermedad mielodisplásica, tal como síndrome mielodisplásico.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el método se usa para tratar directamente un
5 cáncer, tal como un cáncer caracterizado por células CD117+ (por ejemplo, una leucemia caracterizada por células CD117+), mediante la administración de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC que elimina una población de células cancerosas CD117+ en el paciente y/o mediante la
10 administración de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, a fin de eliminar una población de células madre hematopoyéticas endógenas antes del trasplante de células madre hematopoyéticas. En este último caso, el trasplante puede a su vez reconstituir, por ejemplo, una población de células
15 eliminada durante el proceso de erradicación de las células cancerosas. El cáncer puede ser un cáncer hematológico, tal como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.

20

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el método se usa para tratar una enfermedad autoinmunitaria, tal como mediante la administración de un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo o un
25 ADC, a fin de eliminar una población de células autoinmunitarias CD117+ y/o mediante la administración de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC a fin de eliminar una población de células madre hematopoyéticas endógenas antes del trasplante de células madre
30 hematopoyéticas. En este último caso, el trasplante puede a su vez reconstituir, por ejemplo, una población de células

eliminada durante el proceso de erradicación de células autoinmunitarias. La enfermedad autoinmunitaria puede ser, por ejemplo, esclerodermia, esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA),
5 enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de tipo 1), encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos (APS), anemia
10 aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behçet, penfigoide ampollosa, cardiomiopatía, enfermedad de
15 Chagas, síndrome de fatiga crónica y disfunción inmunitaria (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, esprúe celíaco-dermatitis herpetiforme, enfermedad de las aglutininas frías, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide,
20 disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar
25 idiopática, nefropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad del tejido conectivo mixto (MCTD), miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclonía-mioclonía (OMS), neuritis óptica,
30 tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar

primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona
5 rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia ("vestibulitis vulvar") y granulomatosis de Wegener.

10 Por lo tanto, en algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la invención presenta un método para tratar un trastorno de hemoglobinopatía, tal como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich. En algunas
15 realizaciones, la invención presenta un método para tratar un trastorno por inmunodeficiencia, tal como un trastorno de inmunodeficiencia congénita o un trastorno de inmunodeficiencia adquirida (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana o síndrome de la inmunodeficiencia
20 adquirida). En algunas realizaciones, la invención presenta un método para tratar un trastorno metabólico, tal como enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática. En
25 algunas realizaciones, la invención presenta un método para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada severa, síndrome por hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria,
30 osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus

eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil. En algunas realizaciones, la invención presenta un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y diabetes de tipo 1. En algunas realizaciones, la invención presenta un método para tratar un cáncer o una enfermedad mieloproliferativa, tal como un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, la invención presenta un método para tratar la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin. En algunas realizaciones, el paciente padece una enfermedad mielodisplásica, tal como síndrome mielodisplásico. En estas realizaciones, el método puede incluir las etapas de administrar un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o ADC que se une a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) y/o un trasplante de células madre hematopoyéticas de acuerdo con el método de cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención anteriormente descritos.

20

De manera similar, en algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la invención proporciona un método para tratar directamente un cáncer, tal como un cáncer caracterizado por células CD117+ (por ejemplo, una leucemia caracterizada por células CD117+). En estas realizaciones, el método incluye administrar un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC que se une a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117). El cáncer puede ser un cáncer hematológico, tal como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.

30

Adicionalmente, en algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE),

5 artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de tipo 1), encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-

10 fosfolípidos (APS), anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Baló, enfermedad de Behçet,

15 penfigoide ampollosa, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica y disfunción inmunitaria (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, esprúe celíaco-dermatitis herpetiforme, enfermedad de las aglutininas frías,

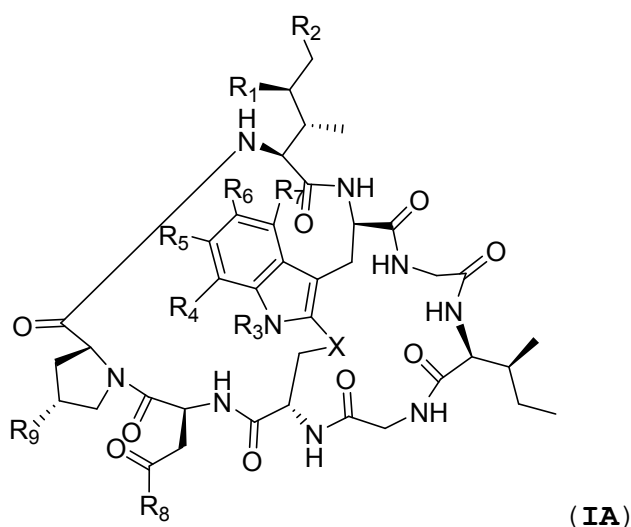
20 síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura

25 trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad del tejido conectivo mixto (MCTD), miastenia grave, neuromiotonía,

30 síndrome de opsoclonía-mioclónia (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa,

policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia ("vestibulitis vulvar") y granulomatosis de Wegener. En estas realizaciones, el método incluye administrar un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un ADC que se une a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117).

En otro aspecto, la invención presenta un método para eliminar una población de células CD117+ (por ejemplo, GNNK+ CD117+) poniendo en contacto la población con una cantidad eficaz de un conjugado (o 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, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina. Am-L-Z puede estar representado por la fórmula (IA)



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

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están

unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

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

5 OR_D , R_C o R_D ;

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

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

10 R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₆), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C₂-C₆), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C₂-C₆), alquinilo
15 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C₂-C₆), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C₂-C₆), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
20 sustituido;

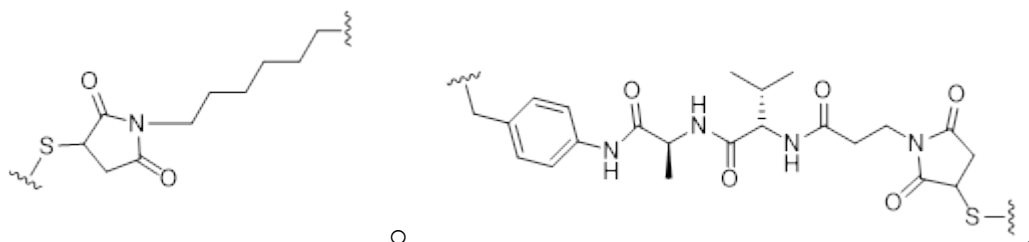
L es un enlazador, tal como alquilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilenio C₁-C₆), heteroalquilenio opcionalmente sustituido (heteroalquilenio C₁-C₆), alquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilenio C₂-C₆),
25 heteroalquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilenio C₂-C₆), alquinilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilenio C₂-C₆), heteroalquinilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilenio C₂-C₆), cicloalquilenio opcionalmente sustituido,
30 heterocicloalquilenio opcionalmente sustituido, arilenio opcionalmente sustituido, heteroarilenio opcionalmente

sustituido, un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o una combinación de los mismos; y

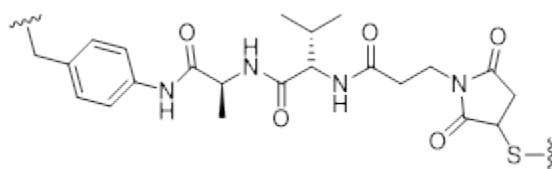
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un
5 sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am contiene exactamente un sustituyente R_C .

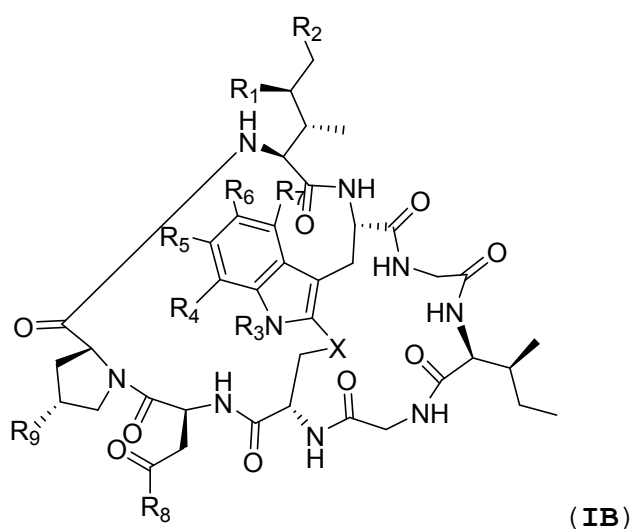
En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto
10 químico Z, tomados juntos como L-Z, es



En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, Am-L-Z se representa por la
15 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
20 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 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

5 R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es 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 ;

10 X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

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

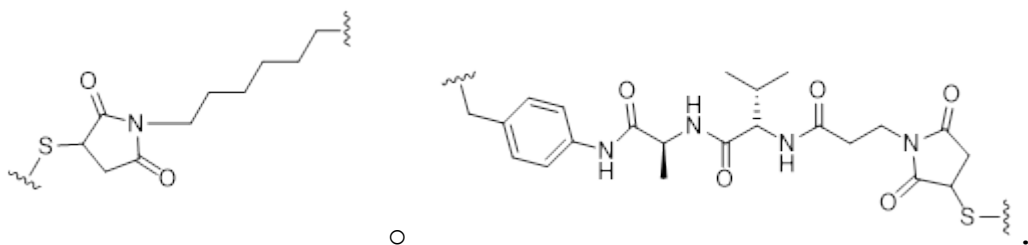
L es un enlazador, tal como alquilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilenio C₁-C₆), heteroalquilenio opcionalmente sustituido (heteroalquilenio C₁-C₆), alquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilenio C₂-C₆), heteroalquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilenio C₂-C₆), alquinilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilenio C₂-C₆), heteroalquinilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilenio C₂-C₆), cicloalquilenio opcionalmente sustituido,

heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o una combinación de los mismos;

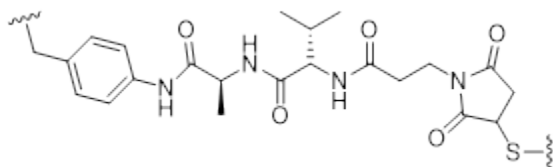
5 Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117); y

10 en donde Am contiene exactamente un sustituyente R_c .

En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es

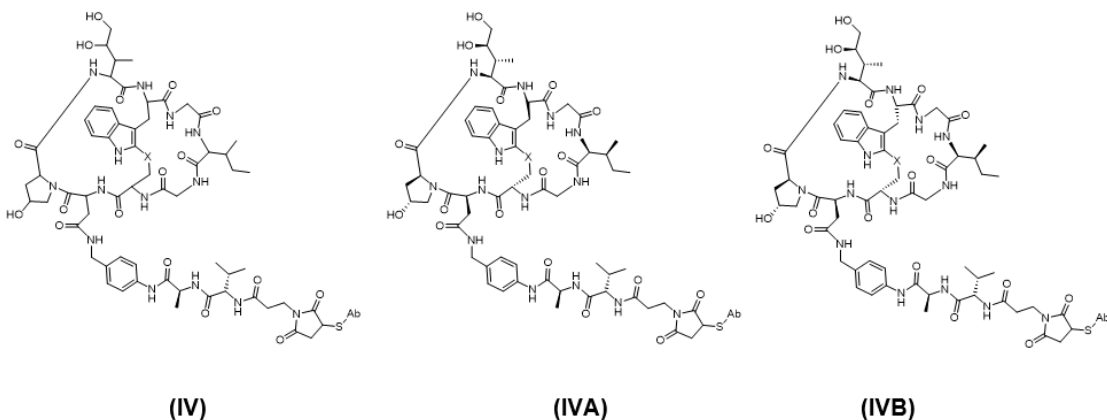


En algunas realizaciones, L-Z es



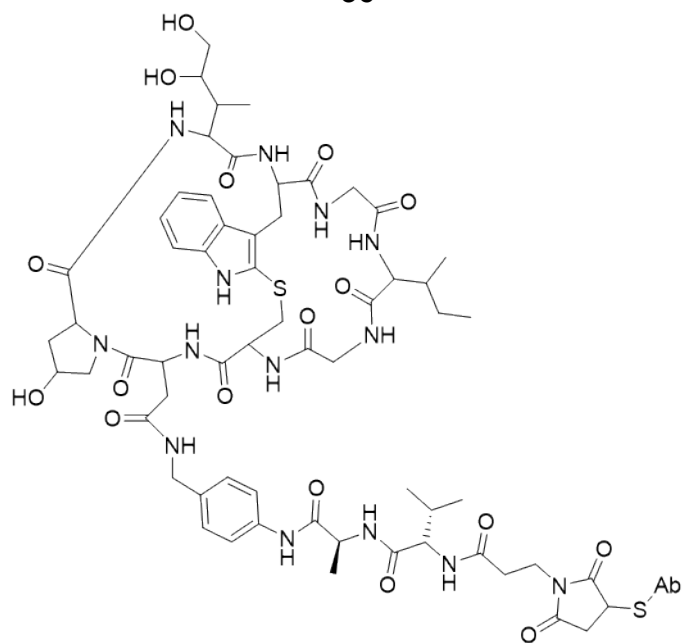
15

En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab se selecciona entre

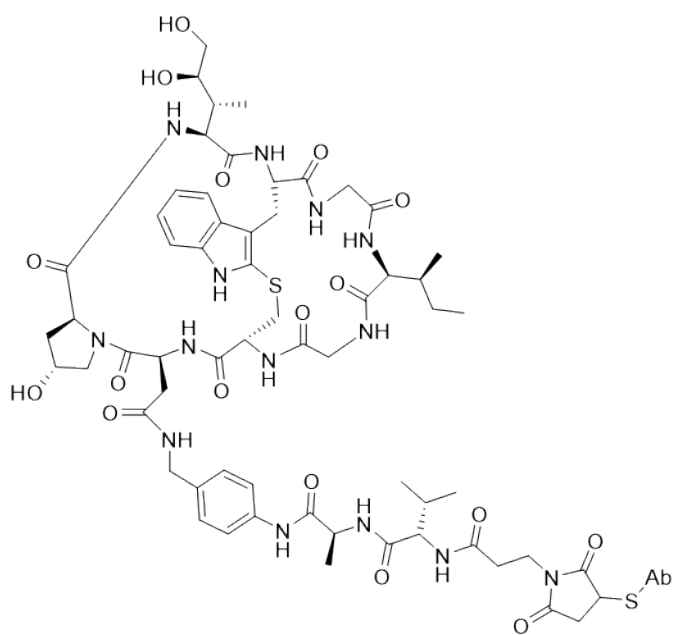


en donde X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$.

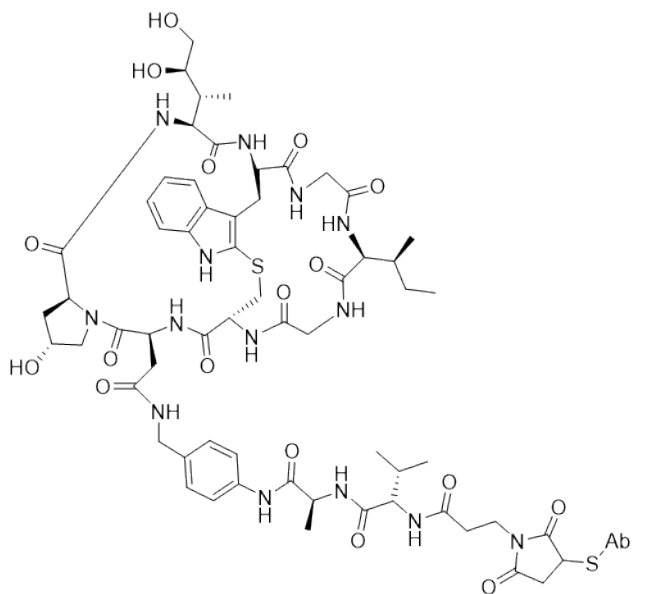
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



En otro aspecto, la invención presenta un conjugado 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 (por ejemplo, GNNK+ CD117) y Am es una amatoxina. En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (IIB), (IV), (IVA) o (IVB), anteriores.

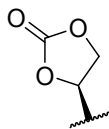
En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga a la amatoxina mediante un resto de cisteína en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el resto de cisteína se introduce mediante una mutación en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Por ejemplo, el resto de cisteína puede seleccionarse entre el grupo que consiste en Cys118, Cys239 y Cys265.

En algunas realizaciones de estos aspectos, el resto de cisteína es de origen natural en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Por ejemplo, el dominio Fc puede ser un dominio Fc de IgG, tal como un dominio Fc de IgG1 humana y el resto de cisteína puede seleccionarse entre el grupo que consiste en Cys261, Cys321, Cys367 y Cys425.

En algunas realizaciones de estos aspectos, R_1 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:



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 ;

R_9 es H u OH; y

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-. En algunas realizaciones, R_1 y

5 R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 es R_C ;

R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u Oalquilo C₁-C₆;

R_8 es OH o NH_2 ;

10 R_9 es H u OH; y

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-. En algunas realizaciones, R_1 y

R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 es OR_C o R_C ;

15 R_5 es H, OH u Oalquilo C₁-C₆;

R_8 es OH o NH_2 ;

R_9 es H u OH; y

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-. En algunas realizaciones, R_1 y

R_2 son cada uno independientemente H u OH;

20 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 ;

R_9 es H u OH; y

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-. En algunas realizaciones de

25 estos aspectos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se internaliza por una célula CD117+.

En algunas realizaciones de estos aspectos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117

30 con una K_d menor de 1 μM , menor de 750 nM, menor de 500 nM, menor de 250 nM, menor de 200 nM, menor de 150 nM, menor de

100 nM, menor de 75 nM, menor de 50 nM, menor de 10 nM, menor de 1 nM, menor de 0,1 nM, menor de 10 pM, menor de 1 pM o menor de 0,1 pM. En algunas realizaciones, la K_d es de aproximadamente 0,1 pM a aproximadamente 1 μ M.

5

En algunas realizaciones de estos aspectos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD117 con una k_{on} de aproximadamente $9 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a aproximadamente $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

10

En algunas realizaciones de estos aspectos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe de manera competitiva la unión de CD117 a un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo o se une al mismo epítipo que un segundo anticuerpo, en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) expuestas a continuación:

una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SYWIG
(SEQ ID NO: 1);

una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos IIYPGDS DTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2);

una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos HGRGYNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3);

una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4);

una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 5); y

una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos CQQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6).

La divulgación proporciona además anticuerpos anti-CD117

aislados que pueden usarse en los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) divulgados en el presente documento que comprenden las CDR y las regiones variables de cadena pesada y ligera descritas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.

5

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

10

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se

15

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

20

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

25

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

30

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En una

5 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14. En una

10 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En una

15 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En una

20 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17. En una

25 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18. En una

30 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

5 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

10 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

15 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

20 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

25 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

30 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO: 26 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

5 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

10 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

15 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

20 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

25 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

30 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y una región variable de cadena ligera como se expone

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En una

realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de cadena ligera como se expone

5 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena ligera como se expone

10 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena ligera como se expone

15 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena ligera como se expone

20 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59 y una región variable de cadena ligera como se expone

25 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera como se expone

30 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En una

5 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65. En una

10 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En una

15 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En una

20 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71. En una

25 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73. En una

30 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

5 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 77. En una

10 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 79. En una

15 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 81. En una

20 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 83. En una

25 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85. En una

30 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO: 86 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 87. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

5 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

10 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

15 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 90. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

20 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

25 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

30 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 93. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144. En

una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera como se

5 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera como se

10 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 159 y una región variable de cadena ligera como se

15 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera como se

20 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone

25 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

30 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En una
5 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101. En una
10 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102.

15

En algunas realizaciones de estos aspectos, el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo
20 policlonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina variable dual, una molécula de Fv monocatenario (scFv), un diacuerpo,
25 un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula $F(ab')_2$ y un di-scFv en tándem. En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

30

En otro aspecto, la invención presenta un conjugado (ADC) representado por la fórmula $Ab-Z-L-Cy$, en donde Ab es un

anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) y Cy es una citotoxina. En algunas realizaciones de este aspecto, la citotoxina es exotoxina A de pseudomonas, desBouganina, toxina diftérica, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina o un dímero de indolinobenzodiazepina o una variante de cualquiera de las citotoxinas anteriores.

En algunas realizaciones de este aspecto, el anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC se internaliza por una célula CD117+.

En algunas realizaciones de este aspecto, el anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC se une a CD117 con una K_d menor de 1 μM , menor de 750 nM, menor de 500 nM, menor de 250 nM, menor de 200 nM, menor de 150 nM, menor de 100 nM, menor de 75 nM, menor de 50 nM, menor de 10 nM, menor de 1 nM, menor de 0,1 nM, menor de 10 pM, menor de 1 pM o menor de 0,1 pM, medida mediante interferometría de biocapas (BLI). En algunas realizaciones, la K_d es de aproximadamente 0,1 pM a aproximadamente 1 μM .

En algunas realizaciones de este aspecto, el anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC se une a CD117 con una k_{on} de aproximadamente $9 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a aproximadamente $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ medida mediante un ensayo de interferometría de biocapas (BLI).

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, tiene una determinada velocidad de disociación que es particularmente ventajosa cuando se usa como parte de un conjugado. Por ejemplo, un anticuerpo anti-CD117 tiene, en determinadas realizaciones, una constante de velocidad de disociación (K_{dis}) para CD117 humano de 1×10^{-2} a 1×10^{-7} , de 1×10^{-3} a 1×10^{-7} , de 1×10^{-4} a 1×10^{-7} , de 1×10^{-5} a 1×10^{-7} o de 1×10^{-6} a $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, medida mediante interferometría de biocapas (BLI).

10

En algunas realizaciones de este aspecto, el anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno del mismo o el ADC inhibe de manera competitiva la unión de CD117 a un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene las siguientes CDR:

15

- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SYWIG (SEQ ID NO: 1);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos IIYPGDS DTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos HGRGYNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 5); y
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos CQQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6).

20

25

30

En algunas realizaciones de este aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el

grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un
5 anticuerpo biespecífico o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina variable dual, una molécula de Fv monocatenario (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula
10 $F(ab')_2$ y un di-scFv en tándem. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

En determinadas realizaciones, los métodos y
15 composiciones anteriores incluyen un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende las CDR expuestas en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8. En determinadas realizaciones, los métodos y
20 composiciones anteriores incluyen un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende las regiones variables expuestas en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la tabla 1. En determinadas realizaciones, los métodos y composiciones
25 anteriores incluyen un anticuerpo anti-CD117 IgG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende las regiones variables expuestas en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera expuestas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.

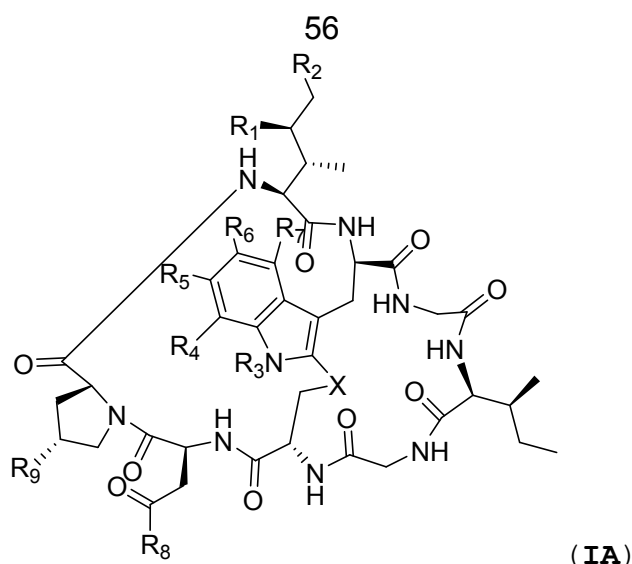
30

En otro aspecto, la invención presenta un método de

tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) en un paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un ADC anti-CD117 al paciente humano, de tal forma que se trata la AML, en donde el ADC anti-CD117 comprende un anticuerpo anti-CD117 conjugado a una citotoxina. En algunas realizaciones, la citotoxina es un inhibidor de ARN polimerasa. En otra realización, el inhibidor de ARN polimerasa es una amatoxina. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-CD117 comprende las secuencias de CDR expuestas en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de la tabla 1. En otras realizaciones más, el anticuerpo anti-CD117 es un anticuerpo intacto. En otra realización, el anticuerpo es una IgG1 o una IgG4.

En otro aspecto, la invención proporciona un conjugado 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 las CDR expuestas en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.

En algunas realizaciones, la porción de enlazador-resto químico-amatoxina (Am-L-Z) del conjugado está representada por la fórmula (**IA**)



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

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de
 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 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
 20 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
 opcionalmente sustituido;

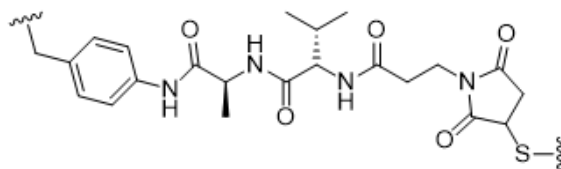
L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
 heteroalquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂-
 25 C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C₂-C₆

opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

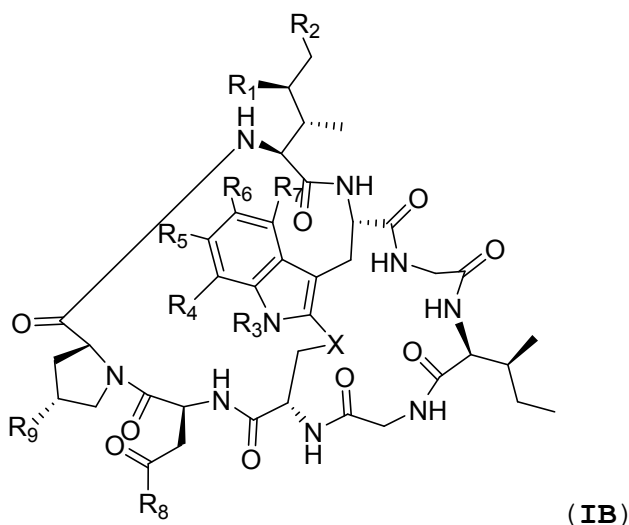
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.

En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, Am-L-Z se representa por la fórmula (IB)



en donde R₁ es H, OH, OR_A u OR_C;

R₂ es H, OH, OR_B u OR_C;

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

R₃ 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;

$$R_8 \text{ es } OH, NH_2, OR_C, OR_D, NHR_C \text{ o } NR_C R_D;$$

R_9 es H , OH , OR_C u OR_D ;

5 X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

 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;

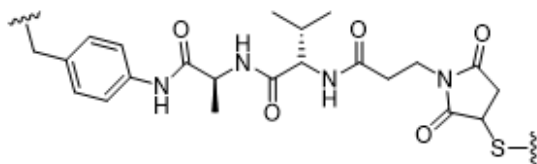
15 L es alquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno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

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de
25 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,

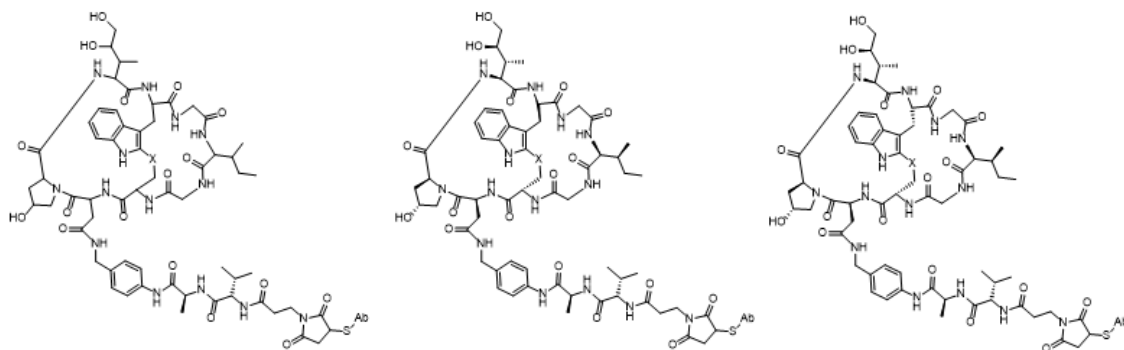
en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_c .

En algunas realizaciones, L-Z es

59

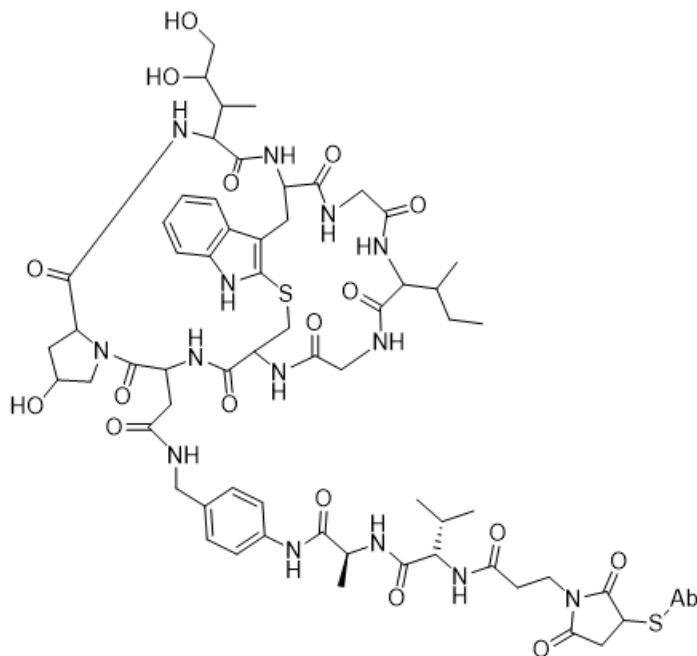


En algunas realizaciones, la porción de enlazador-resto químico-amatoxina (Am-L-Z) del conjugado es una de:



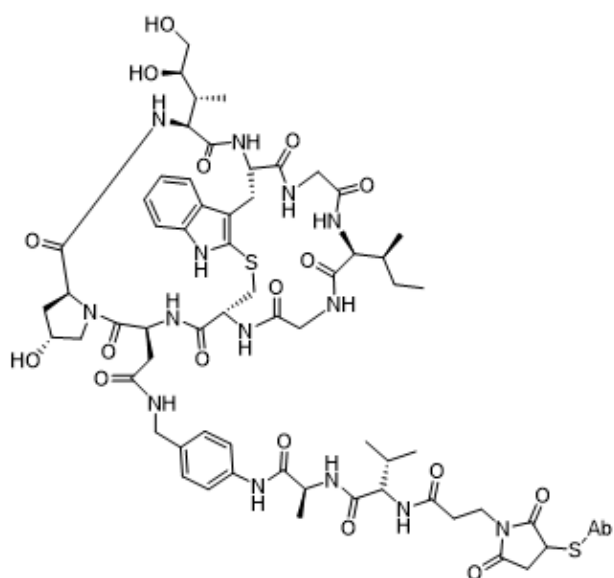
5 en donde X es -S-, -S(O)- o -SO₂- y Ab se muestra para indicar el punto de unión del anticuerpo.

En algunas realizaciones, la porción de enlazador-resto químico-amatoxina (Am-L-Z) del conjugado es



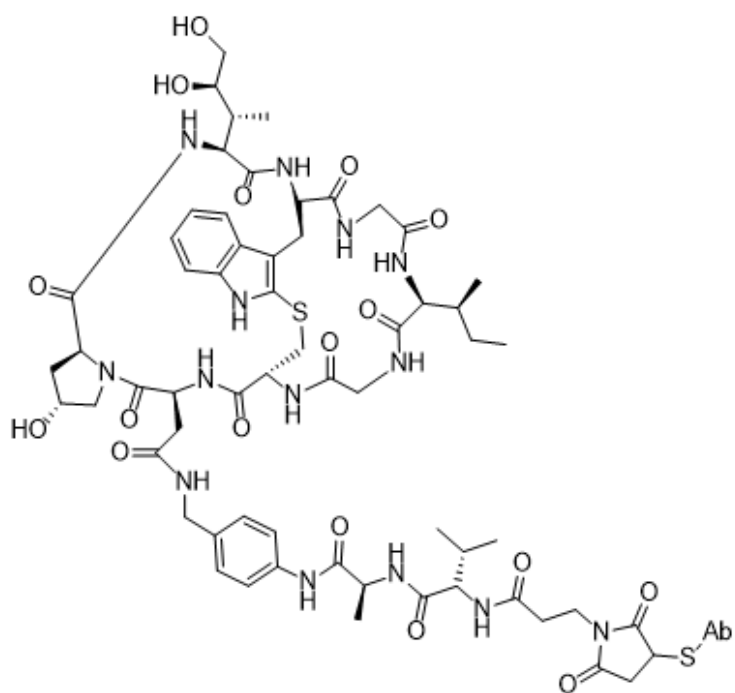
10 en donde Ab se muestra para indicar el punto de unión del anticuerpo.

En algunas realizaciones, la porción de enlazador-resto químico-amatoxina (Am-L-Z) del conjugado es



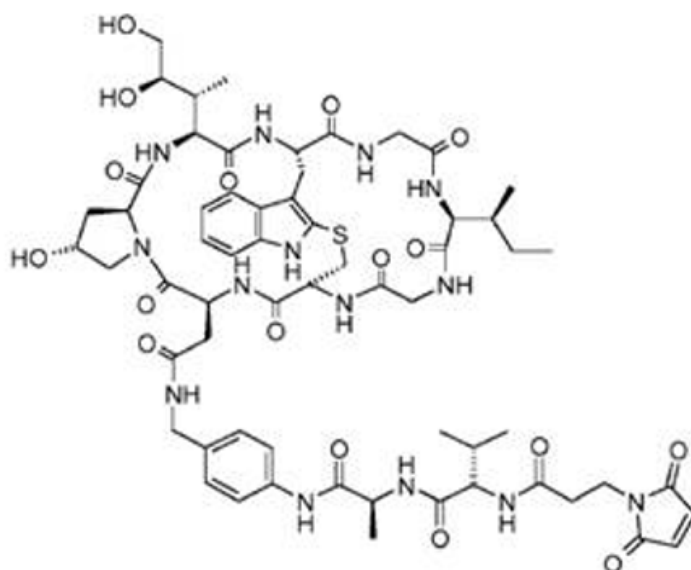
en donde Ab se muestra para indicar el punto de unión del anticuerpo.

- 5 En algunas realizaciones, la porción de enlazador-resto químico-amatoxina (Am-L-Z) del conjugado es



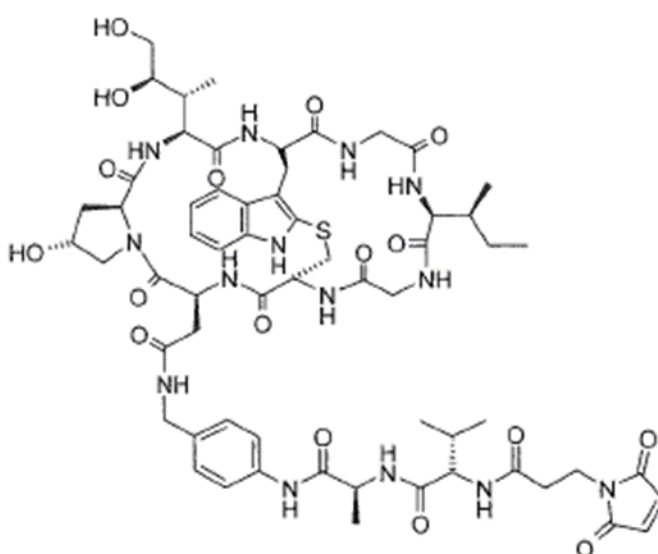
en donde Ab se muestra para indicar el punto de unión del anticuerpo.

En algunas realizaciones, el precursor de Am-L-Z es



en donde la maleimida reacciona con un grupo tiol encontrado en una cisteína en el anticuerpo.

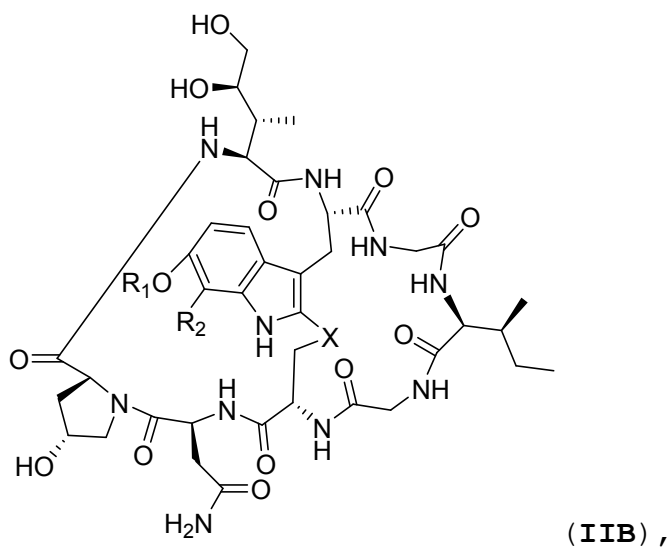
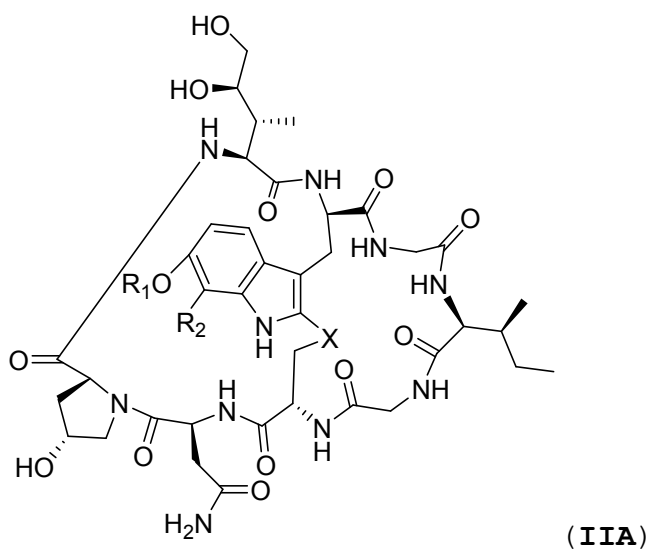
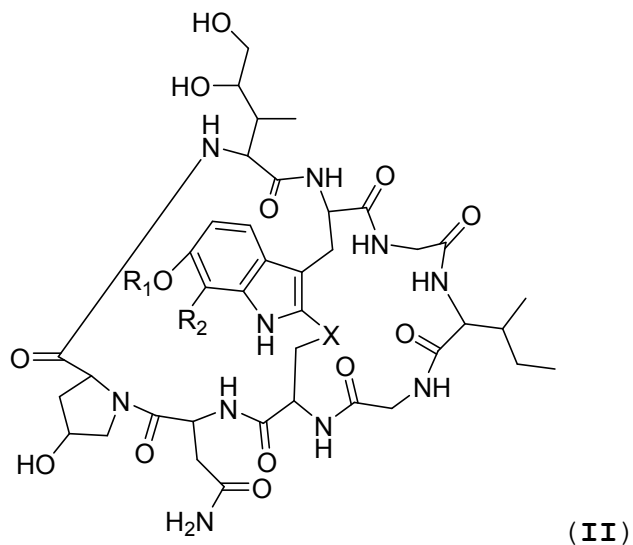
5 En algunas realizaciones, el precursor de Am-L-Z es



en donde la maleimida reacciona con un grupo tiol encontrado en una cisteína en el anticuerpo.

10 En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (II), fórmula (IIA) o fórmula (IIB)

62



en donde X es S, SO o SO₂;

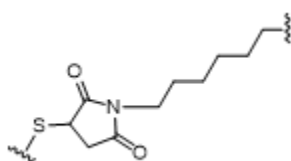
- 5 R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo
o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un
resto químico Z, formado a partir de una reacción de
acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el
enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo
10 o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

R_2 es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el

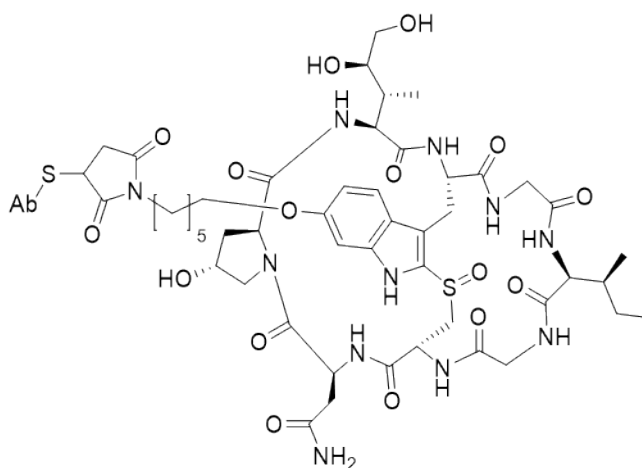
5 enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo;

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

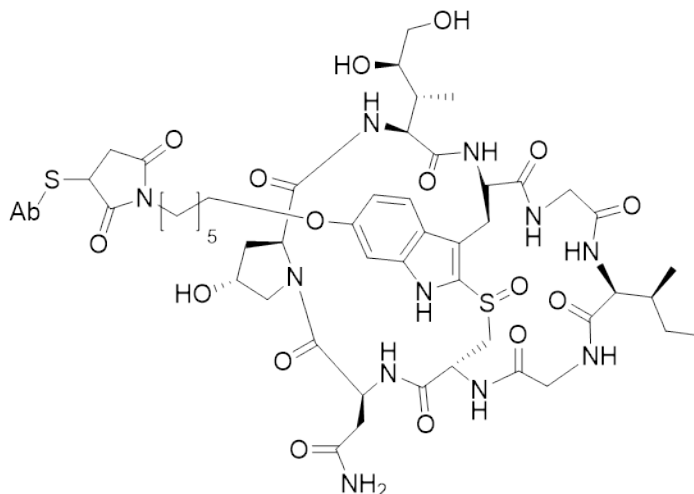
En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, Ab-Z-L-Am es



En algunas realizaciones, Ab-Z-L-Am es



15 Breve descripción de las figuras

La fig. 1 demuestra la medición de la unión mediante

interferometría de bioacapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada al sensor) al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR) a concentraciones de 33,3 nM (trazados superiores) y 11 nM (trazados inferiores) en función del tiempo. Las IgG purificadas corresponden a Ab1 (es decir, 001), Ab2 (es decir, 002), Ab3 (es decir, 003), Ab4 (es decir, 004), Ab5 (es decir, 005), Ab6 (es decir, 006), Ab7 (es decir, 007), Ab8 (es decir, 008), Ab9 (es decir, 009), Ab10 (es decir, 010), Ab11 (es decir, 011), Ab12 (es decir, 012), Ab13 (es decir, 013), Ab14 (es decir, 014), Ab15 (es decir, 015) y Ab16 (es decir, 016).

Las fig. 2A y 2B representan gráficamente los resultados de los ensayos de eliminación celular *in vivo* que muestran la viabilidad de células Kasumi-1 medida en luminiscencia (URL) mediante Celltiter Glo (fig. 2A) o recuento de células CD34+ CD90+ viables (fig. 2B) en presencia de CD117-ADC o controles (eje y) en función de la concentración de CD117-ADC o los controles (eje x).

Las fig. 3A, 3B, 3C y 3D representan gráficamente los resultados de un ensayo de eliminación celular *in vivo* que demuestra que CD117-ADC elimina de manera selectiva las HSC humanas en ratones NSG humanizados. (A) Esquema del modelo de ratón *in vivo*. (B) Muestra el porcentaje de células mieloides humanas o (C) el porcentaje de linfocitos T presentes en la sangre periférica de ratones tratados con CD117-ADC o control, expresado como un porcentaje de dicha población celular antes del tratamiento (normalizado respecto del valor basal). (D) muestra el número absoluto de células CD34+ en la médula ósea de ratones tratados con CD117-ADC o de control 21 días después

de una sola administración del ADC.

Las fig. 4A, 4B, 4C y 4D representan gráficamente los resultados de un estudio con tumores *in vivo* que demuestra que CD117-ADC elimina eficazmente las células leucémicas humanas en ratones NSG. (A) Análisis fenotípico de células Kasumi-1 en cultivo. (B) Análisis fenotípico de células Kasumi-1 de médula ósea de ratones portadores de tumores en el momento de la eutanasia. (C) Curva de supervivencia de ratones tratados 7 días después de la inyección de tumores con CD117-ADC o anticuerpo anti-CD117 desnudo o controles no tratados. (D) Curva de supervivencia de ratones tratados 42 días después de la inyección de tumores con CD117-ADC o anticuerpo anti-CD117 desnudo o controles no tratados.

Las fig. 5A, 5B y 5C representan gráficamente los resultados de un ensayo de eliminación celular *in vivo* que demuestra que CD117-ADC elimina de manera selectiva HSC en ratones B6. (A) Esquema de un ensayo de eliminación *in vivo* en un modelo de ratón B6. (B) Muestra los resultados de un ensayo de eliminación de HSC de ratón después de la administración de una sola dosis de un anti-CD117-ADC (es decir, "CD117-Saporina") en comparación con los controles (es decir, "control" e "isotipo-saporina"), expresado como número de células kit+SCA+CD150+CD48- (eje y) en función de una sola inyección de anti-CD117-ADC (es decir, "CD117-saporina") o los controles (eje x). (C) Muestra los resultados de un ensayo de injerto, expresados como el porcentaje de quimerismo de donante (eje y) en función del modo de tratamiento (es decir, "control", "isotipo-saporina" y "CD117-saporina").

La fig. 6 representa gráficamente los resultados de un ensayo farmacocinético en primates no humanos expresado como la concentración (ng/ml) de un anticuerpo de control de isotipo (es decir, "anticuerpo de tipo silvestre") en comparación con un anticuerpo variante CK6 con una semivida más corta en función del tiempo (es decir, horas después de la administración; eje x).

Las fig. 7A y 7B representan gráficamente los resultados de un ensayo de eliminación *in vivo* que demuestran que CD117-ADC elimina eficazmente las células CD34+ humanas en ratones NSG humanizados. (A) Análisis fenotípico de células humanas en médula ósea de NSG en el día 21 cuando se trató con una sola dosis de (i) anti-CD117-ADC de tipo silvestre, (ii) una variante CK6 de anti-CD117-ADC con una semivida más corta o (iii) un control. (B) muestra los resultados de un ensayo de eliminación en ratones NSG humanos después de la administración de una sola dosis de un anti-CD117-ADC de tipo silvestre (mg/kg) en comparación con una variante CK6 de anti-CD117-ADC con una semivida más corta (mg/kg) y diversos controles (es decir, "control", "isotipo-ADC (1 mg/kg)" y "Anti-CD117 (1 mg/kg)"), expresado como el número de células CD34+ por fémur (eje y) en función de una sola inyección de (i) anti-CD117-ADC de tipo silvestre, (ii) anti-CD117-ADC variante con "semivida corta" o (iii) los controles (eje x).

Las fig. 8A, 8B y 8C representan gráficamente los resultados de un ensayo de eliminación *in vivo* que muestra que los linfocitos periféricos humanos se mantienen 21 días después de la administración de una sola dosis de anti-CD117-ADC en un modelo de ratón humanizado. (A) Muestra el porcentaje de

células CD33+ (en relación con el valor basa) mantenidas después de 21 días en ratones tratados con diversas concentraciones de una sola dosis de (i) un anti-CD117-ADC de tipo silvestre (mg/kg), (ii) una variante CK6 de anti-CD117-ADC con una semivida más corta (mg/kg) o (iii) diversos controles (es decir, "control", "isotipo-ADC (1 mg/kg)" y "Anti-CD117 (1 mg/kg)"). (B) Muestra el porcentaje de células CD3+ (en relación con el valor basa) mantenidas después de 21 días en ratones tratados con diversas concentraciones de una sola dosis de (i) un anti-CD117-ADC de tipo silvestre (mg/kg), (ii) una variante CK6 de anti-CD117-ADC con una semivida más corta (mg/kg) o (iii) diversos controles (es decir, "control", "isotipo-ADC (1 mg/kg)" y "Anti-CD117 (1 mg/kg)"). (C) Muestra el porcentaje de células CD19+ (en relación con el valor basa) mantenidas después de 21 días en ratones tratados con diversas concentraciones de una sola dosis de (i) un anti-CD117-ADC de tipo silvestre (mg/kg), (ii) una variante CK6 de anti-CD117-ADC con una semivida más corta (mg/kg) o (iii) diversos controles (es decir, "control", "isotipo-ADC (1 mg/kg)" y "Anti-CD117 (1 mg/kg)").

Las fig. 9A, 9B, 9C y 9D describen la medición de la unión de anticuerpos anti-CD117 mediante interferometría de biocapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada al sensor) al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR) a concentraciones de 33,3 nM (trazado superior) y 11 nM (trazado inferior) en función del tiempo para (A) el anticuerpo HC-1/1C-1 (Ab1), (B) el anticuerpo HC-77/1C-77 (Ab 77), (C) el anticuerpo HC-79/1C-79 (Ab79) y (D) el anticuerpo HC-81/1C-81 (Ab81).

Las fig. 10A y 10B demuestran la medición de la unión mediante interferometría de bioacapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada al sensor) al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR) a

5 concentraciones de 33,3 nM (trazados superiores) y 11 nM (trazados inferiores) en función del tiempo para (A) el anticuerpo HC-85/lC-85 y (B) el anticuerpo HC-1/lC-1.

Las fig. 11A, 11B, 11C y 11D proporcionan las secuencias

10 de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de CK6, Ab85 y Ab249. (A) Representa el alineamiento de las regiones variables de cadena pesada (VH) de CK6 (SEQ ID NO: 161) y Ab85 (SEQ ID NO: 143). (B) Representa el alineamiento de las regiones variables

15 de cadena ligera (VL) de CK6 (SEQ ID NO: 162) y Ab85 (SEQ ID NO: 144). (C) Representa el alineamiento de las regiones variables de cadena pesada (VH) de CK6 (SEQ ID NO: 161) y Ab249 (SEQ ID NO: 98). (D) Representa el alineamiento de las regiones variables de cadena ligera (VL) de CK6 (SEQ ID NO: 162) y Ab249

20 (SEQ ID NO: 102).

Las fig. 12A, 12B y 12C representan la unión mediante interferometría de biocapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada a sensor) a 11 nM (trazado inferior) y 33 nM (trazado

25 superior) de ectodominio de CD117 humano purificado en función del tiempo para (A) el anticuerpo CK6, (B) el anticuerpo HC-85/lC-85 (Ab85) y (C) el anticuerpo HC-249/lC-249 (Ab 249).

Las fig. 13A y 13B ilustran la fracción de variantes

30 ácidas presentes en el anticuerpo indicado en las condiciones de incubación indicadas (eje x) para (A) el día 7 (25 °C y

50 °C) y (B) el día 15 (25 °C y 50 °C) en comparación con T₀, según se determina mediante electroforesis capilar.

Las fig. 14A, 14B, 14C, 14D y 14E representan cromatogramas que demuestran el perfil de elución de (A) el anticuerpo CK6, (B) el anticuerpo HC-77 / LC-77 (Ab77), (C) el anticuerpo HC-79 / LC-79 (Ab79), (D) el anticuerpo HC-81 / LC-81 (Ab81) y (E) el anticuerpo HC-85 / LC-85 (Ab85) en las condiciones de incubación indicadas (véase la leyenda) después del análisis mediante cromatografía de interacción hidrófoba (HIC).

La fig. 15 representa gráficamente los resultados de ensayos de eliminación celular *in vitro* que muestran la viabilidad de células Kasumi-1 medida en luminiscencia (URL) mediante Celltiter Glo en función de la concentración de anti-CD117 ADC o control. La CI50 (M) se determinó mediante un ajuste de regresión no lineal de 4 parámetros en GraphPad Prism.

20

La fig. 16 representa gráficamente los resultados de ensayos de eliminación celular *in vitro* que muestran el recuento de células CD34+ CD90+ viables en función de la concentración indicada de anti-CD117 ADC o control. La CI50 (M) se determinó mediante un ajuste de regresión no lineal de 4 parámetros en GraphPad Prism.

25

Las fig. 17A y 17B representan gráficamente los resultados de un ensayo de eliminación celular *in vivo* que demuestra que una dosis de 0,3 mg/kg del anticuerpo HC-85/LC-85 (es decir, Ab85) ADC elimina selectivamente las HSC humanas en ratones

30

NSG humanizados. (A) Muestra el porcentaje de células mieloides humanas presentes en la sangre periférica de ratones tratados con Ab85-ADC o de control, expresado como el porcentaje de dicha población celular antes del tratamiento (normalizado respecto del valor basa), mostrado para muestras recogidas en el día 0, 7 y 14. (B) Muestra el número absoluto de células CD34+ en la médula ósea de ratones tratados con HC-85/lC-85-ADC (es decir, Ab85-ADC) o de control 14 días después de una sola administración del ADC o el control (es decir, PBS).

10

La fig. 18 representa gráficamente los resultados de un ensayo de toxicidad *in vitro* usando células de médula ósea CD34+ humanas para un anticuerpo anti-CD117 (CK6) conjugado en sitios específicos a diversas cargas citotóxicas. Los resultados muestran que el anticuerpo anti-CD117 (CK6) conjugado a amanitina dio como resultado una eliminación >90 % de HSC humanas en ratones humanizados a 0,3 mg/kg. Estos resultados también muestran que los ADC con calicheamicina y amanitina demuestran una eliminación comparable de las HSC.

20

La fig. 19 representa gráficamente el número de células madre y progenitoras hematopoyéticas en médula ósea. Los resultados demuestran que una sola dosis de anti-CD117 conjugado a amanitina (CD117-AM) elimina las HSC de médula ósea en monos cinomolgos. Los monos cinomolgos macho recibieron una sola dosis i.v. de anti-CD117-AM, isotipo-AM (IgG1-AM) o anticuerpo anti-CD117 no conjugado. Los recuentos de HSC de médula ósea se determinaron mediante citometría de flujo 7 días después de la administración. La fracción de HSC eliminadas después del tratamiento con anti-CD117-AM, IgG1-AM o anti-CD117 no conjugado se calculó en relación con el grupo de PBS.

30

La fig. 20 representa gráficamente el número de células madre y progenitoras hematopoyéticas en médula ósea. Los resultados demuestran que una sola dosis o una dosis fraccionada de anti-CD117 conjugado a amanitina (HC-85-LC 85) modificado con un Fc con semivida rápida (H435A) elimina las HSC de médula ósea en monos cinomolgos. Los monos cinomolgos macho recibieron una sola dosis i.v. (0,1 o 0,3 mg/kg) o una dosis i.v. fraccionada (0,3 mg/kg y 0,2 mg/kg Q3D) de anti-CD117 ADC. Los recuentos de HSC de médula ósea se determinaron mediante citometría de flujo 7 días después de la administración.

Las fig. 21A, 21B y 21C representan gráficamente los resultados de un estudio de supervivencia usando tres xenoinjertos procedentes de pacientes con AML desarrollados a partir de muestras de AML FLT-3+NPM1+ que muestran que la supervivencia aumentó significativamente en modelos de ratón a los que se administraron 0,3 mg/kg de anti-CD117-amanitina o 1 mg/kg de anti-CD117-amanitina. (A) Curva de supervivencia de AML-PDX desarrollada a partir de una muestra de AML FLT-3+NPM1+ J000106132 después de una sola administración intravenosa de los ADC (anti-CD117-AM, isotipo-AM), un anticuerpo anti-CD117 no conjugado o PBS (control). (B) Curva de supervivencia de AML-PDX desarrollada a partir de una muestra de AML FLT-3+NPM1+ J000106565 después de una sola administración intravenosa de los ADC (anti-CD117-AM, isotipo-AM), un anticuerpo anti-CD117 no conjugado o PBS (control). (C) Curva de supervivencia de AML-PDX desarrollada a partir de una muestra de AML FLT-3+NPM1+ J000106134 después de una sola administración intravenosa de los ADC (anti-CD117-AM, isotipo-AM), un anticuerpo anti-CD117 no conjugado o PBS (control).

La fig. 22 demuestra la medición de la unión mediante interferometría de bioacapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada al sensor) al ectodominio de CD117 humano purificado 100 nM (R&D Systems n.º 332-SR) en función del tiempo. Las IgG purificadas corresponden a Ab17 (es decir, 017), Ab18 (es decir, 018), Ab19 (es decir, 019), Ab20 (es decir, 020), Ab21 (es decir, 021), Ab22 (es decir, 022), Ab23 (es decir, 023), Ab24 (es decir, 024), Ab25 (es decir, 025), Ab27 (es decir, 027) y Ab28 (es decir, 028).

10

La fig. 23 demuestra la medición de la unión mediante interferometría de bioacapas (BLI) de la IgG purificada indicada (asociada al sensor) al ectodominio de CD117 de Rhesus purificado 100 nM en función del tiempo. Las IgG purificadas corresponden a Ab17 (es decir, 017), Ab18 (es decir, 018), Ab19 (es decir, 019), Ab20 (es decir, 020), Ab21 (es decir, 021), Ab22 (es decir, 022), Ab23 (es decir, 023), Ab24 (es decir, 024), Ab25 (es decir, 025), Ab27 (es decir, 027) y Ab28 (es decir, 028).

20

Descripción detallada

En el presente documento se describen anticuerpos humanos anti-CD117 aislados que se unen a CD117 humano. Los anticuerpos proporcionados en el presente documento tienen muchas características que los hacen ventajosos para terapia, incluyendo métodos de condicionamiento de pacientes humanos para el trasplante de células madre. Por ejemplo, los anticuerpos divulgados en el presente documento, en determinadas realizaciones, tienen una alta afinidad y una baja velocidad de disociación para CD117 humano, así como la

30

capacidad de internalizarse en células que expresan CD117. Además, algunos de los anticuerpos presentados en el presente documento tienen una estabilidad biofísica mejorada. Estas características también hacen que los anticuerpos anti-CD117 divulgados en el presente documento sean ventajosos para su uso en conjugados (conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC)) para administrar citotoxinas a células que expresan CD117.

La invención proporciona anticuerpos anti-CD117, específicamente, anticuerpos humanos anti-CD117 aislados que se unen al ectodominio de CD117 humano. Las regiones de unión de los anticuerpos anti-CD117 aislados identificados en el presente documento se describen a continuación y en la tabla 1, la tabla 6 y la tabla 8.

Los anticuerpos anti-CD117 y los ADC descritos en el presente documento pueden usarse en métodos para tratar una variedad de trastornos, tales como enfermedades de un tipo celular en el linaje hematopoyético, cánceres, enfermedades autoinmunitarias, trastornos metabólicos y trastornos de células madre, entre otras. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden (i) eliminar directamente una población de células que da lugar a una patología, tal como una población de células cancerosas (por ejemplo, células de leucemia) y células autoinmunitarias (por ejemplo, linfocitos T autorreactivos) y/o (ii) eliminar una población de células madre hematopoyéticas endógenas a fin de promover el injerto de células madre hematopoyéticas trasplantadas proporcionando un nicho en el que pueden alojarse las células trasplantadas. Las actividades anteriores pueden lograrse mediante administración de un ADC, anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene la capacidad de unirse a un antígeno expresado por una célula causante de enfermedad endógena o una célula madre hematopoyética. En el caso del tratamiento directo de una enfermedad, esta administración puede provocar una reducción en la cantidad de células que da lugar a la patología de interés. En el caso de preparar a un paciente para la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas, esta administración puede provocar la eliminación selectiva de una población de células madre hematopoyéticas endógenas, creando de este modo un vacío en el tejido hematopoyético, tal como la médula ósea, que posteriormente puede rellenarse por células madre hematopoyéticas exógenas trasplantadas. La invención está basada, en parte, en el descubrimiento de que los ADC, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, capaces de unirse a CD117 (tal como GNNK+ D117) pueden administrarse a un paciente para afectar a las dos actividades anteriores. Los ADC, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a CD117 pueden administrarse a un paciente que padece un cáncer o una enfermedad autoinmunitaria para eliminar directamente una población de células cancerosas o células autoinmunitarias y también pueden administrarse a un paciente que necesite terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas para promover la supervivencia y el potencial de injerto de células madre hematopoyéticas trasplantadas.

El injerto de trasplantes de células madre hematopoyéticas debido a la administración de anti-CD117-ADC, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, puede manifestarse en diversas mediciones empíricas. Por ejemplo, el

injerto de células madre hematopoyéticas trasplantadas puede evaluarse determinando la cantidad de unidades de repoblación competitivas (URC) presentes en la médula ósea de un paciente después de la administración de un ADC, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a CD117 y la posterior administración de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Adicionalmente, se puede observar el injerto de un trasplante de células madre hematopoyéticas incorporando un gen indicador, tal como una enzima que cataliza una reacción química que produce un producto fluorescente, cromofórico o luminiscente, en un vector con el que se han transfectado las células madre hematopoyéticas donantes y posteriormente monitorizando la señal correspondiente en un tejido en el que se han alojado las células madre hematopoyéticas, tal como la médula ósea. También se puede observar el injerto de células madre hematopoyéticas mediante evaluación de la cantidad y la supervivencia de células madre y progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, según se determina mediante métodos de análisis de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) conocidos en la técnica. El injerto también puede determinarse midiendo los recuentos de glóbulos blancos en sangre periférica durante un periodo posterior al trasplante y/o midiendo la recuperación de células de médula por células donantes en una muestra de aspirado de médula ósea.

25

Las secciones a continuación proporcionan una descripción de los ADC, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que pueden administrarse a un paciente, tal como un paciente que padece un cáncer (tal como leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico) o una enfermedad autoinmunitaria o un paciente que necesita terapia de

30

trasplante de células madre hematopoyéticas para promover el injerto de los injertos de células madre hematopoyéticas, así como métodos para administrar dichos agentes terapéuticos a un paciente (por ejemplo, antes del trasplante de células madre hematopoyéticas).

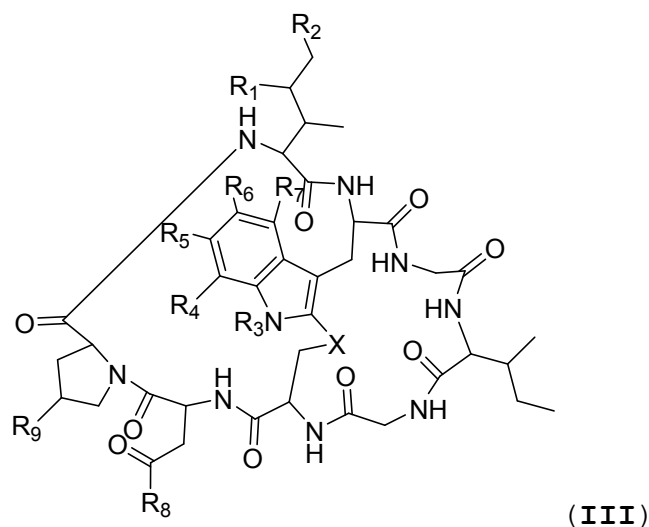
Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un valor que se encuentra a menos de un 10 % por encima o por debajo del valor que se describe. Por ejemplo, el término "aproximadamente 5 nM" indica un intervalo de 4,5 nM a 5,5 nM.

Como se usa en el presente documento, el término "amatoxina" se refiere a un miembro de la familias de péptidos de amatoxina producidos por el hongo *Amanita phalloides* o una variante o derivado de los mismos, tal como una variante o derivado del mismo capaz de inhibir la actividad de ARN polimerasa II. Las amatoxinas útiles junto con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen compuestos de acuerdo con, pero sin limitación, la fórmula (III), incluyendo α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico o proamanulina. Como se describe en el presente documento, las amatoxinas pueden conjugarse a un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, mediante un resto enlazador (L) (formando de este modo un ADC). Los métodos ejemplares de conjugación con amatoxina y los enlazadores útiles para dichos procesos se describen a continuación. Las amatoxinas que contienen enlazador

ejemplares útiles para la conjugación a un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con las composiciones y métodos también se describen en el presente documento.

La fórmula (**III**) es como se expone a continuación:



en donde R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

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

R_3 es H o R_D ;

R_4 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 o OR_D ;

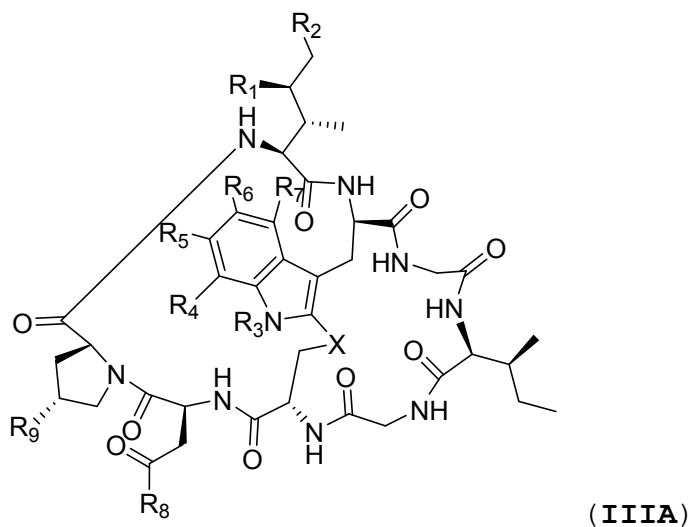
R_9 es H, OH u OR_D ;

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

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6),

heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C₂-C₆), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, las amatoxinas útiles junto con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIA), a continuación:



en donde R₁ es H, OH u OR_A;

R₂ es H, OH u OR_B;

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

R₃ es H o R_D;

R₄ es H, OH, OR_D o R_D;

R₅ es H, OH, OR_D o R_D;

R₆ es H, OH, OR_D o R_D;

R₇ es H, OH, OR_D o R_D;

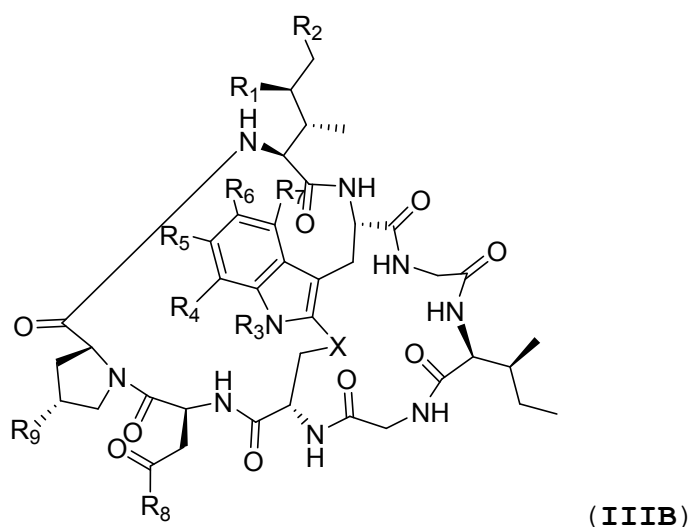
R₈ es OH, NH₂ o OR_D;

R₉ es H, OH u OR_D;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-; y

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Las amatoxinas útiles junto con las composiciones y métodos descritos en el presente documento también incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (**III B**), a continuación:



en donde R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

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

R_3 es H o R_D ;

R_4 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_D o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 o OR_D ;

R_9 es H, OH u OR_D ;

5 X es -S-, -S(O)- o -SO₂-; y

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₆), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C₂-C₆), heteroalquenilo
 10 opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C₂-C₆), alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C₂-C₆), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C₂-C₆), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
 15 opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Como se describe en el presente documento, las amatoxinas pueden conjugarse a un anticuerpo o un fragmento de unión a
 20 antígeno del mismo, por ejemplo, mediante un resto enlazador (L) (formando de este modo un ADC). Los métodos ejemplares de conjugación con amatoxina y los enlazadores útiles para dichos procesos se describen a continuación, incluyendo la tabla 3. Las amatoxinas que contienen enlazador ejemplares útiles para
 25 la conjugación a un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con las composiciones y métodos descritos en el presente documento se muestran en las fórmulas estructurales (I), (IA), (IB), (II), (IIA) o (IIB), citadas en el presente documento.

30

Como se usa en el presente documento, el término

"anticuerpo" se refiere a una molécula de inmunoglobulina que se une específicamente a o es inmunológicamente reactiva con, un antígeno particular e incluye anticuerpos monoclonales, modificados por ingeniería genética y otras formas modificadas, 5 incluyendo, pero sin limitación, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos heteroconjugados (por ejemplo, anticuerpos bi, tri y tetraespecíficos, diacuerpos, triacuerpos y tetracuerpos) y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, incluyendo, por ejemplo, fragmentos Fab', 10 F(ab')₂, Fab, Fv, rlgG y scFv.

Los anticuerpos de la presente invención en general están aislados o son recombinantes. "Aislado", cuando se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido, por ejemplo, 15 un anticuerpo, que se ha identificado y separado y/o recuperado de una célula o cultivo celular a partir del cual se expresó. Generalmente, un anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación. Por lo tanto, un "anticuerpo aislado", se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente 20 libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas. Por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD117 está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de CD117.

25

A menos que se indique otra cosa, la expresión "anticuerpo monoclonal" (mAb) pretende incluir tanto moléculas intactas, así como fragmentos de anticuerpo (incluyendo, por ejemplo, fragmentos Fab y F(ab')₂) que tienen la capacidad de unirse 30 específicamente a una proteína diana. Como se usa en el presente documento, los fragmentos Fab y F(ab')₂ se refieren a

fragmentos de anticuerpo que carecen del fragmento Fc de un anticuerpo intacto. En el presente documento se describen ejemplos de estos fragmentos de anticuerpo.

5 Generalmente, los anticuerpos comprenden cadenas pesadas y ligeras que contienen regiones de unión a antígeno. Cada cadena pesada está formada por una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está formada por una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio, CL.

10 Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

15 Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interacciona con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del hospedador, incluyendo varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico.

20 Un anticuerpo "intacto" o de "longitud completa", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que

tiene dos polipéptidos de cadena pesada (H) y dos polipéptidos de cadena ligera (L) interconectados por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está formada por una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está formada por una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interacciona con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del hospedador, incluyendo varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (Clq) del sistema del complemento clásico.

25

Los términos "Fc", "región Fc", y "dominio Fc", como se usan en el presente documento, se refieren a la porción de un anticuerpo IgG que se correlaciona con un fragmento cristalizante obtenido mediante digestión por papaína de una molécula IgG. La región Fc comprende la mitad C-terminal de dos cadenas pesadas de una molécula de IgG que están ligadas

30

mediante enlaces disulfuro. No tiene actividad de unión a antígeno, pero contiene el resto de carbohidrato y los sitios de unión para los receptores del complemento y Fc, incluyendo el receptor FcRn. Una región Fc contiene el segundo dominio constante CH2 (por ejemplo, los restos en las posiciones de EU 231-340 de IgG1) y el tercer dominio constante CH3 (por ejemplo, los restos en las posiciones de EU 341-447 de IgG1 humana). Como se usa en el presente documento, la región Fc incluye la "región bisagra inferior" (por ejemplo, los restos en las posiciones de EU 233-239 de IgG1). Fc puede referirse a esta región aislada o esta región en el contexto de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o proteína de fusión de Fc. Se han observado polimorfismos en una serie de posiciones en los dominios de Fc, incluyendo, pero sin limitación, las posiciones de EU 270, 272, 312, 315, 356 y 358 y por tanto, pueden existir ligeras diferencias entre las secuencias presentadas en la presente solicitud y las secuencias conocidas en la técnica. Por lo tanto, un "dominio Fc de IgG de tipo silvestre" o un "dominio Fc de IgG TS" se refiere a cualquier región Fc de IgG de origen natural (es decir, cualquier alelo). Las secuencias de las cadenas pesadas de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas pueden encontrarse en una serie de bases de datos de secuencias, por ejemplo, en la base de datos Uniprot (www.uniprot.org) con los números de registro P01857 (IGHG1_HUMANA), P01859 (IGHG2_HUMANA), P01860 (IGHG3_HUMANA) y P01861 (IGHG1_HUMANA), respectivamente. Un ejemplo de una región Fc "TS" se proporciona en la SEQ ID NO: 183 (que proporciona una región constante de cadena pesada que contiene una región Fc).

variante", como se usa en el presente documento, se refiere a un dominio Fc de IgG que comprende una o más sustituciones, eliminaciones, inserciones o modificaciones de aminoácidos introducidas en cualquier posición en la región Fc.

5

La expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para unirse específicamente a un antígeno diana. La función de unión a antígeno de un anticuerpo puede llevarse a cabo por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los fragmentos de anticuerpo pueden ser, por ejemplo, un Fab, $F(ab')_2$, scFv, diacuerpo, un triacuerpo, un afficuerpo, un nanocuerpo, un aptámero o un anticuerpo de dominio. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados por el término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen, pero sin limitación: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L , V_H , C_L y C_{H1} ; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que contiene dos fragmentos Fab unidos mediante un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y C_{H1} ; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un dAb que incluye los dominios V_H y V_L ; (vi) un fragmento dAb que consiste en un dominio V_H (véase, por ejemplo, Ward et al., Nature 341:544-546, 1989); (vii) un dAb que consiste en un dominio V_H o un dominio V_L ; (viii) una región determinante de la complementariedad aislada (CDR); y (ix) una combinación de dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) CDR aisladas que pueden unirse opcionalmente mediante un enlazador sintético. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H , están codificados

por genes separados, se pueden unir, utilizando métodos recombinantes, mediante un enlazador que permite producirlos como una sola cadena de proteína en la que se emparejan las regiones V_L y V_H para formar moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al., Science 242:423-426, 1988 y Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988). Estos fragmentos de anticuerpo pueden obtenerse usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia y puede evaluarse sistemáticamente la utilidad de los anticuerpos del mismo modo que los anticuerpos intactos. Los fragmentos de unión a antígeno pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante, escisión enzimática o química de inmunoglobulinas intactas o, en determinados casos, mediante procedimientos químicos de síntesis de péptidos conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "anticuerpo anti-CD117" o "anticuerpo que se une a CD117" se refiere a un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a CD117 con una afinidad suficiente, de tal forma que el anticuerpo es útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico para dirigirse a CD117.

Como se usa en el presente documento, la expresión "anticuerpo biespecífico" se refiere a, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, normalmente humano o humanizado, que es capaz de unirse a al menos dos antígenos diferentes. Por ejemplo, una de las especificidades de unión puede dirigirse hacia un antígeno de la superficie de células madre hematopoyéticas, CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) y la otra

puede unirse específicamente a un antígeno de la superficie de células madre hematopoyéticas diferente u otra proteína de la superficie celular, tal como un receptor o una subunidad de receptor implicada en una vía de transducción de señales que potencia el crecimiento celular, entre otras.

Como se usa en el presente documento, la expresión "región determinante de la complementariedad" (CDR) se refiere a una región hipervariable encontrada en los dominios variables tanto de cadena ligera como de cadena pesada de un anticuerpo. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables se denominan regiones marco (Fc). Las posiciones de aminoácidos que delinean una región hipervariable de un anticuerpo pueden variar, dependiendo del contexto y las diversas definiciones conocidas en la técnica. Algunas posiciones en un dominio variable pueden considerarse posiciones hipervariables híbridas en tanto que estas posiciones pueden considerarse dentro de una región hipervariable según un conjunto de criterios, mientras que se considera fuera de una región hipervariable según un conjunto de criterios diferente. También pueden encontrarse una o más de estas posiciones en las regiones hipervariables extendidas. Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden contener modificaciones en estas posiciones hipervariables híbridas. Los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas contienen cada uno cuatro regiones marco que adoptan principalmente una configuración de lámina β , conectadas por tres CDR, que forman bucles que conectan y en algunos casos forman parte de, la estructura de lámina β . Las CDR en cada cadena se mantienen muy próximas entre sí por medio de las regiones marco en el orden FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 y, con las CDR de las

otras cadenas de anticuerpo, contribuyen a la formación del sitio de unión a la diana de los anticuerpos (véase Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987). En determinadas realizaciones, la numeración de los restos de aminoácido de inmunoglobulina se lleva a cabo de acuerdo con el sistema de numeración de restos de aminoácidos de inmunoglobulina de Kabat et al., a menos que se indique lo contrario (aunque puede usarse cualquier esquema de numeración de anticuerpos, incluyendo, pero sin limitación, IMGT y Chothia).

Como se usa en el presente documento, los términos "condición" y "condicionamiento" se refieren a procesos mediante los cuales se prepara a un paciente para la recepción de un trasplante que contiene células madre hematopoyéticas. Dichos procedimientos promueven el injerto de un trasplante de células madre hematopoyéticas (por ejemplo, como se deduce por un aumento sostenido en la cantidad de células madre hematopoyéticas viables en una muestra de sangre aislada de un paciente después de un procedimiento de condicionamiento y el trasplante posterior de células madre hematopoyéticas). De acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, puede condicionarse a un paciente para la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas mediante la administración al paciente de un ADC, un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno expresado por células madre hematopoyéticas, tal como CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117). Como se describe en el presente documento, el anticuerpo puede conjugarse covalentemente a una citotoxina a fin de formar un ADC. La administración de un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno o un ADC capaz de unirse a uno o

más de los antígenos anteriores a un paciente que necesite terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas puede promover el injerto de un injerto de células madre hematopoyéticas, por ejemplo, eliminando de manera selectiva las células madre hematopoyéticas endógenas, creando de este modo un vacío que se rellena por un trasplante de células madre hematopoyéticas exógenas.

Como se usa en el presente documento, el término "conjugado" se refiere a un compuesto formado por la unión química de un grupo funcional reactivo de una molécula, tal como un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, con un grupo funcional con la reactividad adecuada de otra molécula, tal como una citotoxina descrita en el presente documento. Los conjugados pueden incluir un enlazador entre las dos moléculas unidas entre sí. Los ejemplos de enlazadores que pueden usarse para la formación de un conjugado incluyen enlazadores que contienen péptidos, tales como aquellos que contienen aminoácidos de origen natural o de origen no natural, tales como D-aminoácidos. Los enlazadores pueden prepararse usando una variedad de estrategias descritas en el presente documento y conocidas en la técnica. Dependiendo de los componentes reactivos en el mismo, un enlazador puede escindirse, por ejemplo, mediante hidrólisis enzimática, fotólisis, hidrólisis en condiciones ácidas, hidrólisis en condiciones básicas, oxidación, reducción de disulfuro, escisión nucleófila o escisión organometálica (véase, por ejemplo, Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012). Los conjugados anteriores también se citan indistintamente en el presente documento como un "conjugado de fármaco-anticuerpo", un "conjugado de anticuerpo-fármaco" o un "ADC".

Como se usa en el presente documento, la expresión "reacción de acoplamiento" se refiere a una reacción química en la que reaccionan entre sí dos o más sustituyentes adecuados para la reacción a fin de formar un resto químico que une (por ejemplo, covalentemente) los fragmentos moleculares que se unen a cada sustituyente. Las reacciones de acoplamiento incluyen aquellos en los que un sustituyente reactivo unido a un fragmento que es una citotoxina, tal como una citotoxina conocida en la técnica o descrita en el presente documento, reacciona con un sustituyente con la reactividad adecuada unido a un fragmento que es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, específico para CD117 (tal como GNNK+ CD117) conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Los ejemplos de sustituyentes con la reactividad adecuada incluyen un par de nucleófilo/electrófilo (por ejemplo, un par de tiol/haloalquilo, un par de amina/carbonilo o un par de tiol/carbonilo α,β -insaturado, entre otros), un par de dieno/dienófilo (por ejemplo, un par de azida/alquino, entre otros) y similares. Las reacciones de acoplamiento incluyen, sin limitación, alquilación de tiol, alquilación de hidroxilo, alquilación de amina, condensación de amina, amidación, esterificación, formación de disulfuro, cicloadición (por ejemplo, cicloadición de Diels-Alder [4+2], cicloadición de Huisgen [3+2], entre otros), sustitución nucleófila aromática, sustitución electrófila aromática y otras modalidades reactivas conocidas en la técnica o descritas en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "URC (unidad de repoblación competitiva)" se refiere a una unidad de medición

del injerto a largo plazo de células madre, que puede detectarse tras el trasplante *in vivo*.

Como se usa en el presente documento, la "relación de fármaco a anticuerpo" o "DAR" se refiere al número de citotoxinas, por ejemplo, amatoxina, unidas al anticuerpo de un ADC. La DAR de un ADC puede variar de 1 a 8, aunque también son posibles cargas mayores dependiendo del número de sitios de enlace en un anticuerpo. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, un ADC descrito en el presente documento tiene una DAR de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

Como se usa en el presente documento, el término "donante" se refiere a un ser humano o animal del que se aíslan una o más células, antes de la administración de las células o la descendencia de las mismas, a un receptor. Las una o más células pueden ser, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas.

Como se usa en el presente documento, el término "diacuerpo" se refiere a un anticuerpo bivalente que contiene dos cadenas de polipéptido, en el que cada cadena de polipéptido incluye dominios V_H y V_L unidos mediante un enlazador que es demasiado corto (por ejemplo, un enlazador formado por cinco aminoácidos) para permitir la asociación intramolecular de dominios V_H y V_L en la misma cadena de péptido. Esta configuración fuerza a que cada dominio se empareje con un dominio complementario en otra cadena de polipéptido a fin de formar una estructura homodimérica. Por consiguiente, el término "triacuerpo" se refiere a anticuerpos trivalentes que contienen tres cadenas peptídicas, conteniendo

cada una un dominio V_H y un dominio V_L unidos mediante un enlazador que es excesivamente corto (por ejemplo, un enlazador formado por 1-2 aminoácidos) para permitir la asociación intramolecular de los dominios V_H y V_L en la misma cadena de péptido. Para que se plieguen en sus estructuras nativas, los péptidos configurados de este modo normalmente trimerizan para posicionar los dominios V_H y V_L de las cadenas peptídicas vecinas espacialmente próximas entre sí (véase, por ejemplo, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993).

10

Como se usa en el presente documento, una "inmunoglobulina de dominio variable dual" ("DVD-Ig") se refiere a un anticuerpo que combina los dominios variables de unión a la diana de dos anticuerpos mediante enlazadores para formar un solo agente tetravalente de direccionamiento dual (véase, por ejemplo, Gu et al., Meth. Enzymol., 502:25-41, 2012).

15

20

Como se usa en el presente documento, el término "endógeno" describe una sustancia, tal como una molécula, célula, tejido u órgano (por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula de linaje hematopoyética, tal como un megacariocito, trombocito, plaqueta, eritrocito, mastocito, mioblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula de la microglía, granulocito, monocito, osteoclasto, célula presentadora de antígenos, macrófago, célula dendrítica, linfocito citolítico natural, linfocito T o linfocito B) que se encuentra naturalmente en un organismo particular, tal como un paciente humano.

25

30

Como se usa en el presente documento, la expresión "potencial de injerto" se usa para hacer referencia a la

capacidad de las células madre y progenitoras hematopoyéticas para repoblar un tejido, ya se encuentren dichas células circulando en la naturaleza o se proporcionen mediante trasplante. El término abarca todos los eventos que rodean o dan lugar al injerto, tal como el alojamiento en tejidos de células y la colonización de células en el tejido de interés. La eficiencia del injerto o la tasa de injerto puede evaluarse o cuantificarse usando cualquier parámetro clínicamente aceptable, como es conocido por los expertos en la materia y puede incluir, por ejemplo, la evaluación de unidades de repoblación competitivas (URC); la incorporación o expresión de un marcador en tejidos en los que las células madre se han alojado, colonizado o quedado injertadas; o mediante evaluación del progreso de un sujeto mediante la progresión de la enfermedad, la supervivencia de células madre y progenitoras hematopoyéticas o la supervivencia de un receptor. El injerto también puede determinarse midiendo los recuentos de glóbulos blancos en sangre periférica durante un periodo posterior al trasplante. El injerto también puede evaluarse midiendo la recuperación de células de la médula por células donantes en una muestra de aspirado de médula ósea.

Como se usa en el presente documento, el término "exógeno" describe una sustancia, tal como una molécula, célula, tejido u órgano (por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula de linaje hematopoyética, tal como un megacariocito, trombocito, plaqueta, eritrocito, mastocito, mioblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula de la microglía, granulocito, monocito, osteoclasto, célula presentadora de antígenos, macrófago, célula dendrítica, linfocito citolítico natural, linfocito T o linfocito B) que no se encuentra

naturalmente en un organismo particular, tal como un paciente humano. Las sustancias exógenas incluyen aquellas que se proporcionan por una fuente externa a un organismo o a materia cultivada extraída del mismo.

5

Como se usa en el presente documento, la expresión "región marco" o "región FW" incluye restos de aminoácidos que se encuentran adyacentes a las CDR de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. Los restos de la región FW pueden estar presentes en, por ejemplo, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, fragmentos Fab, fragmentos de anticuerpo monocatenarios, fragmentos scFv, dominios de anticuerpo y anticuerpos biespecíficos, entre otros.

15

Como se usa en el presente documento, la expresión "células madre hematopoyéticas" ("HSC") se refiere a células sanguíneas inmaduras que tienen la capacidad de auto-renovarse y de diferenciarse en células sanguíneas maduras que contienen diversos linajes, incluyendo, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglía, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T). Dichas células pueden incluir células CD34⁺. Las células CD34⁺ son células inmaduras que expresan el marcador de la superficie celular CD34. En seres humanos, se cree que las células CD34⁺ incluyen una subpoblación de células con las propiedades de

30

las células madre descritas anteriormente, mientras que en ratones, las HSC son CD34-. Además, las HSC también se refieren a HSC de repoblación a largo plazo (LT-HSC) y HSC de repoblación a corto plazo (ST-HSC). Las LT-HSC y las ST-HSC se diferencian, basándose en el potencial funcional y en la expresión de marcadores de la superficie celular. Por ejemplo, las HSC humanas son CD34+, CD38-, CD45RA-, CD90+, CD49F+ y lin- (negativas para los marcadores de linaje maduro que incluyen CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). En ratones, las LT-HSC de médula ósea son CD34-, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamf1/CD150+, CD48- y lin- (negativas para los marcadores de linaje maduro que incluyen Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra), mientras que las ST-HSC son CD34+, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamf1/CD150+ y lin- (negativas para los marcadores de linaje maduro que incluyen Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra). Además, las ST-HSC son menos quiescentes y más proliferativas que las LT-HSC en condiciones homeostáticas. Sin embargo, las LT-HSC tienen un mayor potencial de auto-renovación (es decir, sobreviven durante la vida adulta y pueden trasplantarse en serie a sucesivos receptores), mientras que las ST-HSC tienen una auto-renovación limitada (es decir, sobreviven únicamente durante un periodo de tiempo limitado y no poseen potencial de trasplante en serie). Puede usarse cualquiera de estas HSC en los métodos descritos en el presente documento. Las ST-HSC son particularmente útiles debido a que son altamente proliferativas y por tanto, pueden dar lugar más rápidamente a descendencia diferenciada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "potencial funcional de célula hematopoyética" se refiere a

las propiedades de las células madre hematopoyéticas que incluyen 1) multipotencia (que se refiere a la capacidad para diferenciarse en múltiples linajes sanguíneos diferentes que incluyen, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, 5 promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglía, 10 osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T), 2) auto-renovación (que se refiere a la capacidad de las células madre hematopoyéticas para dar lugar a células hijas que tienen un potencial equivalente al de la célula madre y además, que esta capacidad puede producirse 15 repetidamente durante el tiempo de vida de un individuo sin agotarse) y 3) la capacidad de las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas para reintroducirse en un receptor de trasplante, tras lo cual se alojan en el nicho de células madre hematopoyéticas y 20 reestablecen una hematopoyesis productiva y sostenida.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "anticuerpo humano" incluya anticuerpos que tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de 25 inmunoglobulina de línea germinal humana. Un anticuerpo humano puede incluir restos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o de sitio específico *in vitro* o durante la 30 reorganización génica o mediante mutación somática *in vivo*). Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en

el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se han injertado en una secuencia marco humana secuencias de CDR procedentes de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón. Un anticuerpo humano puede producirse en una célula humana (por ejemplo, mediante expresión recombinante) o por un animal no humano o una célula procariota o eucariota que es capaz de expresar genes de inmunoglobulina humana funcionalmente reorganizados (tal como de cadena pesada y/o cadena ligera). Cuando un anticuerpo humano es un anticuerpo monocatenario, puede incluir un péptido enlazador que no se encuentra en los anticuerpos humanos nativos. Por ejemplo, un Fv puede contener un péptido enlazador, tal como de dos a aproximadamente ocho restos de glicina o de otro aminoácidos, que conectan la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera. Dichos péptidos enlazadores se consideran de origen humano. Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante diversos métodos conocidos en la técnica que incluyen métodos de presentación en fagos usando bibliotecas de anticuerpos procedentes de secuencias de inmunoglobulina humana. También pueden producirse anticuerpos humanos usando ratones transgénicos que son incapaces de expresar inmunoglobulinas endógenas funcionales, pero que pueden expresar genes de inmunoglobulina humanos (véanse, por ejemplo, las Publicaciones PCT n.º WO 1998/24893; WO 1992/01047; WO 1996/34096; WO 1996/33735; las patentes de los Estados Unidos n.º 5.413.923; 5.625.126; 5.633.425; 5.569.825; 5.661.016; 5.545.806; 5.814.318; 5.885.793; 5.916.771; y 5.939.598).

Como se usa en el presente documento, los pacientes que tienen "necesidad de" un trasplante de células madre

hematopoyéticas incluyen pacientes que muestran un defecto o una deficiencia en uno o más tipos de células sanguíneas, así como pacientes que tienen un trastorno de células madre, enfermedades autoinmunitarias, cáncer u otra patología descrita en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas normalmente muestran 1) multipotencia y por tanto, pueden diferenciarse en múltiples linajes sanguíneos diferentes que incluyen, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglía, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T), 2) auto-renovación y por tanto, pueden dar lugar a células hijas que tienen un potencial equivalente al de la célula madre y 3) la capacidad de reintroducirse en un receptor de trasplante, tras lo cual se alojan en el nicho de células madre hematopoyéticas y reestablecen una hematopoyesis productiva y sostenida. Por tanto, las células madre hematopoyéticas pueden administrarse a un paciente que tiene un defecto o una deficiencia en uno o más tipos celulares del linaje hematopoyético para reconstituir la población defectuosa o deficiente de células *in vivo*. Por ejemplo, el paciente puede padecer un cáncer y la deficiencia puede estar causada por la administración de un agente quimioterapéutico u otro medicamento que elimina, ya sea de manera selectiva o no específica, la población de células cancerosas. Además o como alternativa, el paciente puede padecer una hemoglobinopatía (por ejemplo, una hemoglobinopatía no maligna), tal como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia

aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich. El sujeto puede ser uno que padece deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia severa combinada (ADA SCID), VIH/SIDA, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan , y

5 síndrome de Schwachman-Diamond. El sujeto puede tener o estar afectado por un trastorno hematológico hereditario (por ejemplo, anemia de células falciformes) o un trastorno autoinmunitario. Además o como alternativa, el sujeto puede tener o estar afectado por una neoplasia maligna, tal como

10 neuroblastoma o un cáncer hematológico. Por ejemplo, el sujeto puede tener una leucemia, linfoma o mieloma. En algunas realizaciones, el sujeto tiene leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de

15 linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin. En algunas realizaciones, el sujeto tiene síndrome mielodisplásico. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes de tipo 1 u

20 otra patología autoinmunitaria descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto necesita terapia con linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CART). En algunas realizaciones, el sujeto tiene o está de otro modo afectado por un trastorno del almacenamiento metabólico. El

25 sujeto puede padecer o de otro modo estar afectado por un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis, leucodistrofia metacromática o

30 cualquier otra enfermedad o trastorno que pueda beneficiarse de los tratamientos y terapias divulgados en el presente

documento y que incluyen, sin limitación, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome por hiperinmunoglobulina M (IgM), enfermedad de Chediak-Higashi, linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, enfermedad de células falciformes, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y aquellas enfermedades o trastornos descritos en "Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease", ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad, ya que se refiere a patologías que pueden tratarse mediante la administración de terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas. Además o como alternativa, un paciente "que necesita" un trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser uno que tiene o que está pareciendo una de las patologías anteriores, pero que no obstante muestra un nivel reducido (por ejemplo, en comparación con el de un sujeto por lo demás sano) de uno o más tipos celulares endógenos en el linaje hematopoyético, tal como megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un nivel de uno o más de los tipos celulares anteriores u otro tipo celular sanguíneo, está reducido con respecto a un sujeto por lo demás sano, por ejemplo, mediante métodos de citometría de flujo y de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), entre otros procedimientos, conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "receptor" se refiere a un paciente que recibe un trasplante, tal como un trasplante que contiene una población de células madre hematopoyéticas. Las células trasplantadas administradas a un receptor pueden ser, por ejemplo, células autólogas, singénicas o alogénicas.

Como se usa en el presente documento, el término "muestra" se refiere a un espécimen (por ejemplo, sangre, componente de la sangre (por ejemplo, suero o plasma), orina, saliva, fluido amniótico, líquido cefalorraquídeo, tejido (por ejemplo, placentario o dérmico), fluido pancreático, muestra de vellosidades coriónicas y células) tomadas de un sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "scFv" se refiere a un anticuerpo Fv monocatenario en que se han unido los dominios variables de la cadena pesada y la cadena ligera para formar una cadena. Los fragmentos de scFv contienen una sola cadena de polipéptido que incluye la región variable de una cadena ligera de anticuerpo (V_L) (por ejemplo, CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3) y la región variable de una cadena pesada de anticuerpo (V_H) (por ejemplo, CDR-H1, CDR-H2 y/o CDR-H3) separadas por un enlazador. El enlazador que une las regiones V_L y V_H de un fragmento scFv puede ser un enlazador peptídico compuesto por aminoácidos proteinogénicos. Pueden usarse enlazadores alternativos para aumentar la resistencia del fragmento scFv a la degradación proteolítica (por ejemplo, enlazadores que contienen D-aminoácidos), para potenciar la solubilidad del fragmento scFv (por ejemplo, enlazadores hidrófilos, tal como enlazadores que contienen polietilenglicol o polipéptidos que contienen restos de glicina

y serina repetitivos), para mejorar la estabilidad biofísica de la molécula (por ejemplo, un enlazador que contiene restos de cisteína que forman enlaces disulfuro intramoleculares o intermoleculares) o para atenuar la inmunogenicidad del
5 fragmento scFv (por ejemplo, enlazadores que contienen sitios glucosilados). Un experto habitual en la materia también entenderá que las regiones variables de las moléculas de scFv descritas en el presente documento pueden modificarse de tal forma que varían en cuanto a su secuencia de aminoácidos
10 respecto de la molécula de anticuerpo de la que proceden. Por ejemplo, pueden efectuarse sustituciones de nucleótidos o aminoácidos que dan lugar a sustituciones o cambios conservativos en los restos de aminoácidos (por ejemplo, en los restos de CDR y/o marco) a fin de conservar o potenciar la
15 capacidad del scFv para unirse al antígeno reconocido por el anticuerpo correspondiente.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un organismo, tal como un
20 ser humano, que recibe tratamiento para una enfermedad o afección particular como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un paciente, tal como un paciente humano, puede recibir tratamiento antes de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas para promover el injerto de
25 células madre hematopoyéticas exógenas.

Como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente eliminada de la sangre" se refiere a un punto en el tiempo después de la administración de un agente
30 terapéutico (tal como un anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo) a un paciente cuando la

concentración del agente terapéutico en una muestra de sangre aislada del paciente es tal que el agente terapéutico no es detectable por medios convencionales (por ejemplo, de tal forma que el agente terapéutico no es detectable por encima del umbral de ruido del dispositivo o el ensayo usado para detectar el agente terapéutico). Puede usarse una variedad de técnicas conocidas en la especialidad para detectar anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y ligandos de proteína, tal como ensayos de detección basados en ELISA conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. Los ensayos adicionales que pueden usarse para detectar anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, incluyen técnicas de inmunoprecipitación y ensayos de inmunotransferencia, entre otros conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la frase "trastorno de células madre" se refiere ampliamente a cualquier enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse o curarse condicionando los tejidos diana de un sujeto y/o ablando una población de células madre endógenas en un tejido diana (por ejemplo, ablando una población de células madre o progenitoras hematopoyéticas del tejido de la médula ósea de un sujeto) y/o injertando o trasplantando células madre en los tejidos diana de un sujeto. Por ejemplo, se ha demostrado que la diabetes de tipo I puede curarse mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas y puede beneficiarse del condicionamiento de acuerdo con las condiciones y métodos descritos en el presente documento. Los trastornos adicionales que pueden tratarse usando las composiciones y los métodos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, anemia de células falciformes, talasemias, anemia de Fanconi, anemia aplásica, síndrome de Wiskott-Aldrich, ADA SCID, VIH/SIDA,

leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan , y
síndrome de Schwachman-Diamond. Las enfermedades que pueden
tratarse usando los métodos de condicionamiento del paciente
y/o de trasplante de células madre hematopoyéticas descritos
5 en el presente documento incluyen trastornos hematológicos
hereditarios (por ejemplo, anemia de células falciformes) y
trastornos autoinmunitarios, tal como esclerodermia,
esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
Las enfermedades adicionales que pueden tratarse usando los
10 métodos de condicionamiento y/o trasplante descritos en el
presente documento incluyen neoplasias malignas, tales como
neuroblastoma o un cáncer hematológico, tal como leucemia,
linfoma y mieloma. Por ejemplo, el cáncer puede ser leucemia
mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide
15 crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma
difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin. Las
enfermedades adicionales tratables usando los métodos de
condicionamiento y/o trasplante descritos en el presente
documento incluyen síndrome mielodisplásico. En algunas
20 realizaciones, el sujeto tiene o está de otro modo afectado
por un trastorno del almacenamiento metabólico. Por ejemplo,
el sujeto puede padecer o de otro modo estar afectado por un
trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste
en enfermedades de almacenamiento de glucógeno,
25 mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de
Hurler, esfingolipidosis, leucodistrofia metacromática o
cualquier otra enfermedad o trastorno que pueda beneficiarse
de los tratamientos y terapias divulgados en el presente
documento y que incluyen, sin limitación, inmunodeficiencia
30 combinada grave, síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome por
hiperinmunoglobulina M (IgM), enfermedad de Chediak-Higashi,

linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, enfermedad de células falciformes, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y aquellas enfermedades o trastornos descritos en "Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease", ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad, ya que se refiere a patologías que pueden tratarse mediante la administración de terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Como se usa en el presente documento, el término "transfección" se refiere a cualquiera de una gran variedad de técnicas comúnmente usadas para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariota o eucariota, tales como electroporación, lipofección, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-dextrano y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la reducción de la gravedad y/o la frecuencia de síntomas de enfermedad, eliminando síntomas de enfermedad y/o la causa subyacente de dichos síntomas, reduciendo la frecuencia o la probabilidad de los síntomas de enfermedad y/o su causa subyacente y mejorando o remediando el daño causado, directa o indirectamente, por la enfermedad. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, la promoción del injerto de células hematopoyéticas exógenas en un paciente después de la terapia de condicionamiento con anticuerpos como se describe en el presente documento y la posterior terapia de trasplante de

células madre hematopoyéticas. Los resultados beneficiosos adicionales incluyen un aumento en el recuento o la concentración relativa de células madre hematopoyéticas en un paciente que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas después de la terapia de condicionamiento y la posterior administración de un injerto de células madre hematopoyéticas exógenas al paciente. Los resultados beneficiosos de la terapia descrita en el presente documento también pueden incluir un aumento en el recuento de células o la concentración relativa de una o más células del linaje hematopoyético, tal como un megacariocito, trombocito, plaqueta, eritrocito, mastocito, mioblasto, basófilo, neutrófilo, eosinófilo, célula de la microglía, granulocito, monocito, osteoclasto, célula presentadora de antígenos, macrófago, célula dendrítica, linfocito citolítico natural, linfocito T o linfocito B, después de la terapia de condicionamiento y la posterior terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas. Los resultados beneficiosos adicionales pueden incluir la reducción en la cantidad de una población celular causante de enfermedad, tal como una población de células cancerosas (por ejemplo, células leucémicas CD117+) o células autoinmunitarias (por ejemplo, linfocitos autoinmunitarios CD117+, tal como un linfocito T CD117+ que expresa un receptor de linfocitos T que reacciona de manera cruzada con un autoantígeno). En la medida en que los métodos de la presente invención están pensados para prevenir trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que se impida completamente la patología. En cambio, como se usa en el presente documento, el término prevenir se refiere a la capacidad del experto en la materia para identificar una población que sea susceptible a trastornos, de

tal forma que la administración de los compuestos de la presente invención puede producirse antes de la aparición de una enfermedad. El término no implica que se evite completamente la patología.

5

Como se usa en el presente documento, los términos "variante" y "derivado" se usan indistintamente y se refieren a análogos de origen natural, sintéticos y semisintéticos de un compuesto, péptido, proteína u otra sustancia descrita en el presente documento. Una variante o derivado de un compuesto, péptido, proteína u otra sustancia descrita en el presente documento puede conservar o mejorar la actividad biológica del material original.

15 Como se usa en el presente documento, el término "vector" incluye un vector de ácido nucleico, tal como un plásmido, un vector de ADN, un plásmido, un vector de ARN, virus u otro replicón adecuado. Los vectores de expresión descritos en el presente documento pueden contener una secuencia de polinucleótidos así como, por ejemplo, elementos de secuencia
20 adicionales usados para la expresión de proteínas y/o la integración de estas secuencias de polinucleótido en el genoma de una célula de mamífero. Ciertos vectores que pueden usarse para la expresión de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen plásmidos que contienen secuencias
25 reguladoras, tales como regiones promotoras y potenciadoras, que dirigen la transcripción génica directa. Otros vectores útiles para la expresión de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo contienen secuencias de polinucleótido que
30 potencian la velocidad de traducción de estos genes o mejoran la estabilidad o la exportación nuclear del ARNm que resulta

de la transcripción del gen. Estos elementos de secuencia pueden incluir, por ejemplo, regiones 5' y 3' no traducidas y un sitio de señal de poliadenilación para dirigir la transcripción eficiente del gen portado en el vector de
5 expresión. Los vectores de expresión descritos en el presente documento también pueden contener un polinucleótido que codifica un marcador para la selección de células que contienen dicho vector. Los ejemplos de un marcador adecuado incluyen genes que codifican resistencia a antibióticos, tales como
10 ampicilina, cloranfenicol, kanamicina y nourseotricina.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(=O)R$, en donde R es hidrógeno ("aldehído"), alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, arilo,
15 heteroarilo o heterociclilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoílo, benzoílo y acrilóilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo"
20 se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y
25 similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden
30 encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de alquilo. Los ejemplos de alquilenos incluyen metileno, etileno,

propileno, isopropileno y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena y que además contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquileno" se refiere a un grupo heteroalquilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de heteroalquilo. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, terc-butenilo, hexenilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de alquenilo. Los ejemplos de alquenileno incluyen etenileno, propenileno, isopropenileno, butenileno y similares.

Como se usa en el presente documento, el término

"heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena y que además contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquenileno" se refiere a un grupo heteroalquenilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de heteroalquenilo. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de alquinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena y que además contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquinileno" se refiere a un grupo heteroalquinilo divalente de cadena lineal o ramificada. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en el mismo o en átomos diferentes en la cadena de heteroalquinilo. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica o condensada, puenteada o espiro policíclica que está saturada y tiene, por ejemplo, de 3 a 12 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.0]hexano y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquileno" se refiere a un grupo cicloalquilo divalente. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en los mismos o diferentes átomos en la estructura de anillo. Los ejemplos de cicloalquileno incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica o condensada, puenteada o espiro policíclica que está saturada y tiene, por ejemplo, de 3 a 12 átomos de anillo por cada estructura de anillo seleccionados entre átomos de carbono y heteroátomos seleccionados entre, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre, entre otros. La estructura de anillo puede contener, por ejemplo, uno o más grupos oxo en los miembros de anillo de carbono, nitrógeno o azufre. Los

ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no limitante, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 5 tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, bis-tetrahidropiraniilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piperazinilo, quinuclidinilo y morfolinilo.

10

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquileo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo divalente. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en los mismos o diferentes átomos en la estructura de anillo.

15

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que contiene, por ejemplo, de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, fluorenilo, naftilo y similares. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

20

Como se usa en el presente documento, el término "arileno" se refiere a un grupo arilo divalente. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en los mismos o diferentes átomos.

25

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo condensado

30

en el que uno o más átomos del anillo es un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]-benzofuranilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzoimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínico, quinazolinilo, ftalazínico, quinoxalínico, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purínico, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo, benzoquinolilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarileno" se refiere a un grupo heteroarilo divalente. Las posiciones divalentes pueden encontrarse en los mismos o diferentes átomos. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

A menos que se restrinja de otro modo por la definición del sustituyente individual, los restos químicos anteriores, tales como los grupos "alquilo", "alquileno", "heteroalquilo", "heteroalquileno", "alquenilo", "alquenileno", "heteroalquenilo", "heteroalquenileno", "alquinilo", "alquinileno", "heteroalquinilo", "heteroalquinileno", "cicloalquilo", "cicloalquileno", "heterocicloalquilo",

"heterocicloalquileno", "arilo", "arileno", "heteroarilo" y "heteroarileno" pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, 5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquil arilo, alquil heteroarilo, alquil cicloalquilo, alquil heterocicloalquilo, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heteroarilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi, sulfanilo, halógeno, carboxi, 10 trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R, -OH, -OR, -SH, -SR, NH_2 , -NHR, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}^+(\text{R})_3$, $-\text{CX}_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3-$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, 15 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{PO}_3$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ y $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$; en donde cada X se selecciona independientemente para cada 20 ocasión entre F, Cl, Br e I; y cada R se selecciona independientemente para cada ocasión entre alquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, grupo protector y resto de profármaco. Cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", el grupo puede sustituirse con uno o más de los 25 sustituyentes anteriores, independientemente para cada ocasión. La sustitución puede incluir situaciones en las que los sustituyentes vecinos se han sometido a cierre del anillo, tal como cierre del anillo de sustituyentes funcionales vecinos, para formar, por ejemplo, lactamas, lactonas, 30 anhidridos cíclicos, acetales, hemiacetales, tioacetales, aminaes y hemiaminaes, formados mediante cierre del anillo,

por ejemplo, para proporcionar un grupo protector.

Ha de entenderse que ciertas convenciones de nomenclatura de radicales pueden incluir o bien un monorradical o un dirradical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un dirradical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye dirradicales tales como -

CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- y similares. Otras conversaciones de nomenclatura de radicales indican claramente que el radical es un dirradical, tal como "alquilenos", "alquilenos", "arilenos", "heterocicloalquilenos", y similares.

Siempre que un sustituyente se represente como un dirradical (es decir, tiene dos puntos de unión al resto de la molécula), ha de entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional, a menos que se indique otra cosa.

Anticuerpos anti-CD117

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de nuevos anticuerpos anti-CD117 y porciones de unión a antígeno de los mismos que son útiles para fines terapéuticos. La presente invención también se basa, en parte, en el descubrimiento de que los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, capaces de unirse a CD117, tal como GNNK+ CD117, pueden usarse como agentes terapéuticos solos o como ADC para (i) tratar cánceres (tales como leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico) y enfermedades

autoinmunitarias caracterizadas por células CD117+ y (ii) promover el injerto de células madre hematopoyéticas trasplantadas en un paciente que necesita terapia de trasplante. Estas actividades terapéuticas pueden estar

5 provocadas, por ejemplo, por la unión de anticuerpos anti-CD117 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) expresado sobre la superficie de una célula, tal como una célula cancerosa, célula autoinmunitaria o célula madre hematopoyética y posteriormente, inducir la

10 muerte celular. La eliminación de células madre hematopoyéticas endógenas puede proporcionar un nicho en el que pueden alojarse las células madre hematopoyéticas trasplantadas y posteriormente establecer una hematopoyesis productiva. De esta manera, las células madre hematopoyéticas trasplantadas

15 pueden injertarse con éxito en un paciente, tal como un paciente humano que padece un trastorno de células madre descrito en el presente documento.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno capaces

20 de unirse a CD117 humano (también citado como c-Kit, referencia de secuencia de ARNm del NCBI: NM_000222.2, referencia de secuencia de proteína del NCBI: NP_000213.1), incluyendo aquellos capaces de unirse a GNNK+ CD117, pueden usarse junto con las composiciones y métodos descritos en el presente

25 documento para condicionar a un paciente para la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas. En la actualidad no se conocen bien en indicaciones no oncológicas los polimorfismos que afectan a la región codificante o al dominio extracelular de CD117 en un porcentaje significativo de la

30 población. Se han identificado al menos cuatro isoformas de CD117, con el potencial de isoformas adicionales expresadas en

las células tumorales. Dos de las isoformas de CD117 se localizan en el dominio intracelular de la proteína y dos están presentes en la región yuxtamembrana externa. Las dos isoformas extracelulares, GNNK+ y GNNK-, difieren en la presencia (GNNK+) o ausencia (GNNK-) de una secuencia de 4 aminoácidos. Se ha informado que estas isoformas tienen la misma afinidad por el ligando (SCF), pero se ha informado de que la unión al ligando de la isoforma GNNK- aumenta la internalización y la degradación. La isoforma GNNK+ puede usarse como inmunógeno para generar anticuerpos capaces de unirse a CD117, ya que los anticuerpos generados contra esta isoforma incluirán las proteínas GNNK+ y GNNK-.

La divulgación proporciona nuevos anticuerpos anti-CD117 cuyas secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera se proporcionan en la tabla 1, la tabla 6, la tabla 8 y la tabla 16. Por lo tanto, en la divulgación se incluyen conjugados de anticuerpo anti-CD117-fármaco que comprenden regiones de unión (CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables) como se exponen en las SEQ ID NO: 7 a 168. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del

mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10. En una realización, el

5 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En una realización, el

10 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12. En una realización, el

15 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. En una realización, el

20 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14. En una realización, el

25 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. En una realización, el

30 anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una

región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se

5 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se

10 expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

15 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

20 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

25 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

30 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 y una región variable de cadena ligera como se expone

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44. En una

realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45 y una región variable de cadena ligera como se expone

5 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera como se expone

10 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 y una región variable de cadena ligera como se expone

15 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una región variable de cadena ligera como se expone

20 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena ligera como se expone

25 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena ligera como se expone

30 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58. En una

5 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En una

10 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En una

15 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En una

20 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65. En una

25 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En una

30 realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

5 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

10 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

15 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

20 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 77. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

25 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 79. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a

30 antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO: 80 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 81. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

5 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 83. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

10 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

15 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 87. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

20 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

25 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena

30 pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 90. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 93. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96.

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97.

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En

una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera como se

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151 y una región variable de cadena ligera como se

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y una región variable de cadena ligera como se

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 158 y una región variable de cadena ligera como se

expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión

a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera como se expone en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102.

30

En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo intacto

que comprende una cadena pesada y una región variable de cadena ligera como se expone en la tabla 1. En una realización, el anticuerpo anti-CD117 se modifica por ingeniería genética para que tenga una semivida corta.

5

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada y ligera de anticuerpo

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
HC-1	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-1	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGVSSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 8)
HC-2	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-2	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRTDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 9)
HC-3	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-3	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRNDLAWYQQKPGKTPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 10)
HC-4	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-4	hKappa	AIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVDIK (SEQ ID NO: 11)
HC-5	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-5	hKappa	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYLAWFQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 12)
HC-6	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-6	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRVIIACRASQGIGGALAWYQQKPGNAPKVLVYD ASTLESGVPSRFSGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 13)
HC-7	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-7	hKappa	DIAMTQSPPSLSAFVGDRVTITCRASQGIISSLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 14)
HC-8	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-8	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKAGKAPKVLISD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLSISSLQPEDFATYYCQQFN GYPLTFGG GTKVDIK (SEQ ID NO: 15)
HC-9	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-9	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFN SYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 16)
HC-10	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-10	hKappa	NIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGIGTSLAWYQQKPGKPPKLLIYD ASSLESGVPSRLSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSYPITFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 17)
HC-11	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-11	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIGDYLTWYQQKPGKAPK VLIYG ASSLQSGVPPRFSGSGSGTDFTLT VSSSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 18)
HC-12	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-12	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGVRSTLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 19)
HC-13	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-13	hKappa	DIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 20)
HC-14	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-14	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISSFLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLQSGVPSRFRSGSASGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 21)
HC-15	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-15	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIGSALAWYQQKPGIGPKLLIYD ASTLESGVPARFRSGSGSRTDFTLT ITSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 22)
HC-16	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-16	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGITSALAWYQEKPGKAPNLLIYD ASSLESGVPSRFRSGSGYGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGG GTKVDIK (SEQ ID NO: 23)

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
HC-17	hIgG1	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYAMYWVKQAPGKGLKWMGW INTYTGKPTYADDFKGRFVFSLEASANTANLQISNLKNEDTATYFCARAR GLVDDYVMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 24)
LC-17	hLambda	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQQKPKDTIVSVIYKD SERPSGISDRFSGSSSGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 25)
HC-18	hIgG1	EVQLQQYGAE LGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHWVNQRPGEGLIEWIGR IDPTNGNTISAEKFKTKATLTADTSSHTAYLQFSQLKSDDTAIFYCALNY EGYADYWGQGVMVTGSS (SEQ ID NO: 26)
LC-18	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGDVRTINCKASQNINKYLNWYQQKVGEAPKRLIFK TNSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQTEDVATYFCFQYNIGYTFGAG TKVELK (SEQ ID NO: 27)
HC-19	hIgG1	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSNYRWNWIRKFPGNKVEWMG YINSAGSTNYNPSLKSRI SMTRDTSKNQFFLQVNSVTTEDTATYYCARSL RGYITDYSGFFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 28)
LC-19	hKappa	DIRMTQSPASLSASLGETVNI ECLASEDIFSDLAWYQQKPGKSPQLLIYN ANSLQNGVPSRFSGSGSGTRYSLKINSLQSEDVATYFCQQYKNYPLTFGS GTKLEIK (SEQ ID NO: 29)
HC-20	hIgG1	EVQLQQYGAE LGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNTYIHWVNQRPKGLEWIGR IDPANGNTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNY EGYEDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 30)
LC-20	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGD SVTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIHK TDSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYKSGFMFGAG TKLELK (SEQ ID NO: 31)
HC-21	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYWVIQAPGKGLKWMGW INTYTGKPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGA GMTKDYVMDAWGRGVLTVS (SEQ ID NO: 32)
LC-21	hLambda	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQQKPKDTIVSVIYKD SERPSDISDRFSGSSSGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 33)
HC-22	hIgG1	QVQLKESGPGLVQPSQTL SLTCTVSGFSLTSYLVHWVRQPPGKTLEWVGL MWNDGDTSYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMHSLQAEDTATYYCARESN LGFTYWGHGTLVTVSS (SEQ ID NO: 34)
LC-22	hKappa	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDDLSWYQQKPGKSPQLLIYD VTRLADGVPSRFSGSRSGTQYSLKISR PQVADSGIYYCLQSYSTPYTFGA

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		GTKLELK (SEQ ID NO: 35)
HC-23	hIgG1	EVQLQQYGAEELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHVVHQRPGEGLEWIGR IDPTNGNTISAEKFKSKATLTADTSSNTAYMQFSQLKSDDTAIFYCAMNY EGYADYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 36)
LC-23	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIFK TNSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYNIGFTFGAG TKLELK (SEQ ID NO: 37)
HC-24	hIgG1	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDYYMAWVRQAPTKGLEWVAT INYDGSTTYHRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATYYCARHG DYGHYGAYYFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 38)
LC-24	hKappa	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVSLSGYNLIHWYQQRTGQQPKLL IYRASNLAPGIPARFSGSGSGTDFTLTISPVSDDIATYYCQQSRESWTF GGGTNLEMK (SEQ ID NO: 39)
HC-25	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAIHWVKQAPGQGLRWMAW INTETGKPTYADDFKGRFVFSLEASASTAHLQISNLKNEDTATFFCAGGS HWFAYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 40)
LC-25	hLambda	SYELIQPPSASVTLENTVSIITCSGDELSNKYAHWYQQKPKDTILEVIYND SERPSGISDRFSGSSSGTTAILTIRDAQAEDEADYYCLSTFSDDDLPIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 41)
HC-26	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYWVIQAPGKGLKWMGW INTYTGKPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGA GMTKDYVMDAWGRGVLVTVS (SEQ ID NO: 32)
LC-26	hLambda	SYELIQPPSTSVTLGNTVSLTCVGNELPKRYAYWFQQKPDQSIVRLIYDD DRRPSGISDRFSGSSSGTTATLTIRDAQAEDEAYYCHSTYTDDKVPIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 42)
HC-27	hIgG1	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSNYDMAWVRQAPTRGLEWVAS ISYDGITAYYRDSVKGRFTISRENAKSTLYLQLVSLRSEDATYYCTTEG GYVYSGPHYFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 43)
LC-27	hKappa	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVITICRASQDVGIFVNWVQQKPGRSRRMIYR ATNLADGVPSRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDVADYHCLQYDEFPRTFGG GTKLELK (SEQ ID NO: 44)
HC-28	hIgG1	EVQLQQYGAEELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNTYIHVVNQRPKGKLEWIGR IDPANGNTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNY EGYEDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 45)
LC-28	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGDSTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIHK

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		TNSLQPGFPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVAAYFCFQYNSGFTFGAG TKLELK (SEQ ID NO: 46)
HC-29	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW MNPHSGDTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 47)
LC-29	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNELGWYQQKPGKAPKLLIYA ASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDNLPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 48)
HC-30	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYLHWVRQAPGQGLEWMGW INPNSGDTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 49)
LC-30	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 50)
HC-31	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYLHWVRQAPGQGLEWMGW INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 51)
LC-31	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASELETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 52)
HC-32	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGW LNPSGGGTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYDGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 53)
LC-32	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 54)
HC-33	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCARHG RGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 55)
LC-33	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDL GWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 56)
HC-34	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGNTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYNAYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 57)

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
LC-34	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNGYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 58)
HC-35	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGV INPTVGGANYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYNEYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 59)
LC-35	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCASQDISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO: 60)
HC-36	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSKASGYTFSSYYMHWVRQAPGQGLEWMGV INPNGAGTNFAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 61)
LC-36	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 50)
HC-37	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYMHWVRQAPGQGLEWMGW INPTGGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 62)
LC-37	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDVSWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPITFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO: 63)
HC-38	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGM INPSGGSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYNDYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 64)
LC-38	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISDWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASNLEGGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 65)
HC-39	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFSAYYIHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHG RGYGGYEGAFDIWDQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 66)
LC-39	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIGDYVAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 67)
HC-40	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPDDSDTRYSPSFQGQVTISVDKSNSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 68)
LC-40	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 69)
HC-41	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFPNSWIAWVRQMPGKGLEWMGI IYPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLEASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 70)
LC-41	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 71)
HC-42	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI MYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNAYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 72)
LC-42	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYD AFILQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQLNSYPLTFGP GTKVDIK (SEQ ID NO: 73)
HC-43	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNWIWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSETRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGR GYYGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 74)
LC-43	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDNLNWIYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 75)
HC-44	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGV IYPDDSETRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 76)
LC-44	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIRDDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 77)
HC-45	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTYIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSGTRYSPSFQGQVTISADKAISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHSR GYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 78)
LC-45	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPVTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 79)
HC-46	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		IHPADSDTRYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 80)
LC-46	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 81)
HC-47	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGI IYPDNSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYDGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 82)
LC-47	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSDLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLSFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 83)
HC-48	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASYWIGWVRQMPGKGLEWMGI TYPGDSETRYNPSQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGR GYGGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 84)
LC-48	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 85)
HC-49	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 86)
LC-49	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNWLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTNSFPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 87)
HC-74	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDSDTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-74	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 88)
HC-75	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDSDTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-75	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIR SALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 89)

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
HC-76	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-76	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 90)
HC-77	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-77	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 91)
HC-78	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-78	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGIR SALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 92)
HC-79	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-79	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 93)
HC-80	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-80	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 94)
HC-81	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGINGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-81	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		GTKVEIK (SEQ ID NO: 95)
HC-82	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-82	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIR SALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 96)
HC-83	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-83	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGVG SALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 97)
HC-84	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-84	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGVG SALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 97)
HC-245	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG LGYNGYEGAFDIWGQGT LVTVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-245	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN GYPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 99)
HC-246	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-246	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN GYPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 99)
HC-247	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG RGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-247	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASRGISDYLAWYQQKPGKAPKLLIYD

Nombre del anticuerpo	Tipo de cadena	Secuencia de aminoácidos
		ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 100)
HC-248	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG LGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-248	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 101)
HC-249	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHG LGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-249	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 102)

Las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes a las regiones de cadena pesada y ligera de ciertas secuencias descritas anteriormente se proporcionan en la tabla 2.

5

Tabla 2. Secuencias de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada y ligera de anticuerpo

HC-1	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT
------	-------	--

		GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-1	hKappa	GCCATTCAACTTACACAAAGTCCGAGTAGTCTCAGCGCGAGCGTCGGGGA CCGGGTAACCATAACTTGCCGAGCCAGCCAGGGCGTCTCTAGCGCATTGG CATGGTATCAACAAAAACCTGGAAAGGCTCCCAAGCTCCTCATTTACGAT GCTAGCTCCCTTGAATCTGGCGTACCATCCCGCTTTAGTGGCAGTGGGTC TGGAACAGACTTTACTCTTACAATATCATCCCTGCAACCAGAAGATTTTG CTACCTACTACTGTCAACAGTTTAAATAGTTACCCACTCACATTGCGGGG GGTACGAAAGTAGAAATAAAGCGAACCGTGGCTGCGCCTAGCGTCTTTAT CTTTCCCCCGAGCGATGAACAGTTGAAATCAGGAACTGCTTCTGTGGTAT GTTTGCTTAATAATTTTTTACCCACGGGAAGCAAAAGTGCAGTGGAAGTA GACAATGCGCTCCAGTCCGGCAATTCTCAAGAGAGTGTGACTGAACAGGA TTCTAAGGATAGCACTTATTCACTGTCAAGTACCTTGACATTGTCAAAGG CGGACTATGAGAAACATAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACACACCAAGGG CTCAGCTCACCTGTTACGAAATCCTTCAATAGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 104)

HC-2	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
------	-------	--

LC-2	hKappa	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAACTGATTTAG GCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGACCGTGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 105)
HC-3	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTCTGTTCCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG

		CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-3	hKappa	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAACCTCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 106)
HC-4	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCTT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAGGACCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG

		CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-4	hKappa	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAG GCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCTCTGACTTTCGGCGGA GGGACCAAAGTGGATATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 107)
HC-5	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT

		GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-5	hKappa	AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTGGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGCCATTAGCGATTATTTAG CCTGGTTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGAT GCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCCCCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 108)

HC-6	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
------	-------	--

LC-6	hKappa	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGGGA CAGAGTCATTATCGCTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATCGGCGGTGCTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAATGCTCCTAAGGTCCTGGTCTATGAT GCCTCCACTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCGGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 109)
HC-7	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTTGTTCCTT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG

		CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-7	hKappa	GACATCGCGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATTTGTAGGGGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTATCAGTTCTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCCGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CCACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 110)
HC-8	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCTT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAGGACCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG

		CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-8	hKappa	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTTGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAAGCAGGGAAAGCTCCTAAAGTCCTGATCTCTGAT GCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATGGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAAGTGGATATCAAACGGACCGTGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 111)
HC-9	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT

		GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-9	hKappa	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAG GCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGAT GCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGATC TGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTG CAACATATTACTGTCAACAGTTTAAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 112)

HC-10	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
-------	-------	---

LC-10	hKappa	AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCCGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTGGCACTTCTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCTCCTAAGTTACTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGCTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTCTAATAGTTATCCGATCACCTTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAACGGACCGTGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 113)
HC-11	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGA AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCTT CCCAAGCCCAAGGACACCTTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG

		CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-11	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGCGACTATTTGA CTTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAAAGCCCCCTAAGGTCCTGATCTATGGT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCACCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGTTC TGGGACAGATTTCACTCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCCCCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 114)
HC-12	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAGGACCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG

		CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-12	hKappa	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACGTGCCGGGCAAGTCAGGGCGTTAGGAGTACTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCATTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATGGTTACCCCTCTCACCTTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 115)
HC-13	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT

		GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-13	hKappa	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAG GCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGAATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 116)

HC-14	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
-------	-------	---

LC-14	hKappa	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTTTTTAG CCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGCATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATGGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 117)
HC-15	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTCTGTTCCCT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG

		CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-15	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTGGCAGTGCTTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGATAGGTCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCTCAACTTTTGAAAGTGGGGTCCCAGCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TAGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATGGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 118)
HC-16	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAAACCTGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGA TTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATT ATCTATCCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCA GGTGACCATTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGA GCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTCATGGC CGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGGAC TATGGTTACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG CGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTC CCTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCTT CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAGGACCCGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAG

		CAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCC TGCCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGG GAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGC CCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-16	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTACCAGTGCTTTAG CCTGGTATCAGGAGAAAACCAGGGAAAAGCTCCTAACCTCCTGATCTATGAT GCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATA TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCCTCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAAGTGGATATCAAACGGACCGTGCCCGCCCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGA CTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 119)
HC-17	hIgG1	cagatccagttggtacagtctggacctgagctgaggaagcctggcgagtc agtgaagatctcctgcaaggcttctggatataccttcacagactatgcaa tgtattgggtgaaacaggctccaggaaagggttgaaagtggatgggctgg atcaacacctatactgggaagccaacatatgctgatgacttcaaaggacg atttgtcttctcttttgggaagcctctgccaaactgcaaatttgcagatca gcaacctcaaaaatgaggacacggctacatatctgtgcaagagcccg ggattagtcgatgactatgttatggatgcctgggggtcaagggaacttcagt cactgtctcctct (SEQ ID NO: 120)

LC-17	hLambda	agctatgagctgatccaaccaccttcggcatcagtcactctgggaaatac tgtctcactcacttgtgtcggagatgaattatcaaaaagatatgctcagt ggtatcaacaaaagccagacaagaccatttgtgtccgtgatatacaaagat agtgagcggccctcaggcatctctgaccgattctctggttccagctccgg gacaacagccactctgacaatccatggcaccctggctgaggatgaggctg attattactgtttgtcaacatatagtgatgataatctccctgttttcggt ggtggaaccaagctcactgtccta (SEQ ID NO: 121)
HC-18	hIgG1	gaagtccagctgcagcagtatggggctgagcttgggaaacctgggacctc agtcagggttgtcttgcaaggtttctggctataacattaggaataacctaca ttcactgggtgaatcagaggcctggagagggcctggaatggataggaagg attgatcctacaaacggaaatactatatctgctgagaaattcaaaaccaa ggccacactgactgcagatacatcgtcccacacagcctacttgcagttca gccaactgaaatctgacgacacagcaatctatTTTTgtgctctgaactat gagggatatgcggattattggggccaggggagtcatgggtcacaggctcctc c (SEQ ID NO: 122)
LC-18	hKappa	gacatccagatgacctcagtccttcattcctgtctgcatctgtgggaga cagagtcactatcaactgcaaagcaagtcagaatattaacaagtacttaa actggtatcagcaaaagggttggaagaagctcccaaacgcctgatatttaag acaaacagtttgcaaacgggcatcccatcaagggttcagtggcagtggtatc tggaacagattatacactcaccatcagcagcctgcagactgaagatgttg ccacatatTTTctgctttcagtataacattgggtacacgTTTggagctggg accaagggtggagctgaaa (SEQ ID NO: 123)
HC-19	hIgG1	gagggtgcagcttcaggagtcaggacctggccttgtgaaacctcacagtc actctccctcacctgttcgggtcactggatactccatttccagtaattata gatggaactggatccggaagttcccaggaaataaagtggagtggtggga tatataaacagtgccaggcagtactaactacaatccgtctctcaaaagtcg aatctccatgactagagacacatccaagaatcagttcttcctgcagggtga actctgtaacaactgaggacacagccacttattactgtgcgagatcccta agagggtatattacggattattcaggcttctttgattactggggccaagg agtcatgggtcacagtcctcctca (SEQ ID NO: 124)
LC-19	hKappa	gatatccggatgacacagtcctccagcttccctgtctgcatctctgggaga gactgtcaacatcgaatgtctagcaagtgaggacattttcagtgatttag catggtatcagcagaagccagggaaatctcctcaactcctgatctataat gcaaatagcttgcaaaatggggtccttcacggttttagtggcagtggtatc tggcacacgggtattctctcaaaataaacagcctgcaatctgaagatgtcg cgacttatttctgtcaacaatataagaattatccgctcacgTtcggTtct gggaccaagctggagatcaaa (SEQ ID NO: 125)

HC-20	hIgG1	gaagtccagctgcagcagtatggggctgagcttgggaaacctgggacctc agtcaggttgtcttgcaagcttttctggctataagattaggaatacctaca tacctgggtgaatcagaggcctggaaagggcctggaatggattgggagg attgatcctgcaaattggaaatactatctatgctgagaagttcaaaagcaa ggttacctgactgcagatacatcgtccaacacagcctacatgcaactca gccaaactgaaatctgacgacacagcactctatTTTTgtgctatgaactac gaagggatatgaggattactggggccaaggagtcatggtcacagtctcctc a (SEQ ID NO: 126)
LC-20	hKappa	gacatccagatgacctcagtcctctcattcctgtctgcatctgtgggaga cagcgtcactatcaactgcaaagcaagtcagaatattaacaagtacttaa attggtatcagcaaaagcttggagaagctcccaaacgcctgatacataaa acagacagtcctgcaaacgggcatcccatcaaggttcagtggcagtggtatc tggtacagattacacactcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg ccacatacttctgctttcagtataagagtggggttcatgtttggagctggg accaagctggaactgaaa (SEQ ID NO: 127)
HC-21	hIgG1	cagatccagttggtacagtcctggacctgagctgaagaagcctggagagtc agtgaagatctcctgcaaggcctctgggtataccttcacagactatgcag tgtactgggtgatacaggctccaggaaagggcttgaagtggatgggctgg atcaacacctatactgggaagccaacatatgccgatgacttcaaaggacg gtttgtcttctctttggaaacctctgccagcactgcaaatttgcatca gcaacctcaaaaatgaggacacggctacatatttctgtgcaagaggagcg ggcatgactaaggactatgttatggatgcctggggctgaggggttttagt cactgtctcctca (SEQ ID NO: 128)
LC-21	hLambda	agctatgagctgatccaaccaccttcggcgtcagtcactctgggaaatac tgtctcactcacttgtgtcggagatgaattatcaaaaagatatgctcagt ggatatcaaaaaagccagacaagaccatttgtgtccgtgatatacaaagat agtgagcgggccctcagacatctctgaccgattctctggttccagctccgg gacaacagccactctgacaatccatggcacccctggctgaggatgaggctg attattactgtttgtcaacatatagtgatgataatctccctgttttcggt ggtggaaccaagctcactgtccta (SEQ ID NO: 129)
HC-22	hIgG1	caggtgcagctgaaggagtcaggacctggcctgggtgcagccctcacagac cctgtctctcacctgcactgtctctggattctcattaaccagctatcttg ttcactgggttcgacagcctccaggaaaaactctggagtggggtgggatta atgtggaatgatggagacacatcatataattcagctctcaaattcccgact gagcatcagcagggacacctccaagagccaagttttcttaaagatgcaca gtcttcaagctgaggacacagccacttactactgtgccagagagagcaac ttgggatttacttactggggccacggcactctggtcactgtctcttca

		(SEQ ID NO: 130)
LC-22	hKappa	gacatccagatgacacagtcctcctgcctccctgtctgcttctctggaaga aattgtcaccatcacctgcaaggcaagccagggcattgatgatgacttat catggtatcagcagaaaccagggaaatctcctcagctcctgatctatgat gtaaccagattggcagatgggggtcccatcacggttcagcggcagtagatc tggcacacagtattctcttaagatcagcagaccacaggttgctgattctg gaatctattactgtctgcagagttacagtactccgtacacgtttggagct gggaccaagctggaactgaaa (SEQ ID NO: 131)
HC-23	hIgG1	gaagtccagctgcagcagtatggggctgagcttgggaaacctgggacctc agtcagggttgcttgcaaggtttctggctataacattaggaataacctaca ttcactgggtgcatcagaggcctggagagggcctggaatggataggaagg attgatcctacaaacggaaatactatatctgctgagaagttcaaaagcaa ggccacactgactgcagatacatcgtccaatacacgcctacatgcagttca gccaactgaaatctgacgacacagcaatctatTTTTgtgctatgaactac gaagggtatgcggattattggggccaaggagtcatgggtcacagtcctctc c (SEQ ID NO: 132)
LC-23	hKappa	gacatccagatgacctcagtccttcattcctgtctgcatctgtgggaga cagactcactatcaactgcaaagcaagtcagaatattaacaagtacttaa actggtatcagcaaaagcttggagaagctcccaaacgcctgatatttaag acaaacagtttgcaaacgggcatcccatcaaggttcagtggcagtggatc tggaacagattacacactcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg ccacatatttctgctttcagtataacattgggttcacgtttggagctggg accaagctggagctgaaa (SEQ ID NO: 133)
HC-24	hIgG1	gagggtgcagctggtggagtcctggtggaggcttagtgcagtcctggaaggtc cctaaaactctcctgtgcagcctcaggattcactgtcagtgactattaca tggcctgggtccgccaggctccaacgaaggggctggagtgggtcgcaacc attaattatgatggtagtagtaccacttaccatcgagactccgtgaagggccg attcactatctccaggggataatgcaaaaagcacccctataacctgcaaatgg acagtcctgcggctctgaggacacggccacttattactgtgcaagacatggg gactatgggtatcactacggggcctattattttgattactggggccaagg agtcatgggtcacagtcctcctca (SEQ ID NO: 134)
LC-24	hKappa	gacattgtcttgacctcagtcctcctgctttggctgtgtctctggggcagag ggccactatctcctgtagggccagccagactgtcagtttatctggatata atcttatacactgggtaccaacagagaaacaggacagcaacccaaactcctc atctatcgtgcatccaatctagcacctgggatccctgccaggttcagtg cagtgggctctgggacagacttcaccctcaccatcagccctgtgcagtc atgatattgcaacctattactgtcagcagagtagggagtcgtggacgttc

		ggtggagggcaccaacttggaaatgaag (SEQ ID NO: 135)
HC-25	hIgG1	cagatccagttggtacagtctggacctgagctgaagaagcctggagagtc agtgaagatctcctgcaaggccttctgggtataccttcacagactatgcaa tacctgggtgaaacaggctccaggacagggccttgaggtggatggcctgg atcaacaccgaaactgggaagcctacatatgctgatgacttcaaaggacg gtttgtcttctctttggaggcctctgccagcactgcacatttgcagatca gcaacctcaaaaatgaggacacggctacatttttctgtgcaggcgggtcc cattggtttgcttactggggccaaggcactctggtcactgtctcttca (SEQ ID NO: 136)
LC-25	hLambda	agctatgagctgatccaaccaccttcagcatctgtcactctggaaaatac tgtctcaatcacttgttctggagatgaattatcaaacaatatgctcatt ggtatcaacaaaagccagacaagaccattttggaagtgatctacaacgat agtgagcggccctcaggcatctctgaccgattctctgggtccagctcagg gacaacagccattctcacaatccgtgatgccaggtgaggatgaggctg attattactgtttgtcaacatttagtgatgatgatctccctattttcggt ggtggcaccaagctcactgtccta (SEQ ID NO: 137)
HC-26	hIgG1	cagatccagttggtacagtctggacctgagctgaagaagcctggagagtc agtgaagatctcctgcaaggcctctgggtataccttcacagactatgcag tgtactgggtgatacaggctccaggaaaggccttgaaagtggatgggctgg atcaacacctatactgggaagccaacatatgccgatgacttcaaaggacg gtttgtcttctctttggaaacctctgccagcactgcaaatttgcagatca gcaacctcaaaaatgaggacacggctacatatttctgtgcaagaggagcg ggcatgactaaggactatgttatggatgcctggggctcgaggggttttagt cactgtctcctca (SEQ ID NO: 128)
LC-26	hLambda	agctatgagctgatccaaccaccttcaacatcagtcactctgggaaatac tgtctcactcacctgtgttggaatgaattacaaaaagatatgcttatt ggtttcaacaaaagccagaccagtccattgtgagactgatatatgacgat gacaggcggccctcaggcatctctgaccgattctctgggtccagctctgg gacaacagccactctgacaatccgtgacgcccaggtgaggatgaggctt attattactgtcactcaacatatactgatgataaagtcctattttcggt ggtggaaccaagctcactgtccta (SEQ ID NO: 138)
HC-27	hIgG1	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggccttagtgcacgcctggaaggtc catgaaactctcctgtaaggcctcaggattcactttcagtaactatgaca tggcctgggtccgccaggctccaacgaggggtctggagtgggtcgcatcc attagttatgatggtattaccgcttactatcgagactccgtgaagggccg attcactatctccagagagaatgcaaaaagcacctatacctgcaattgg tcagtctgagatctgaggacacggccacttattactgtacaacagagggg

		ggttatgtgtactccggaccacactactttgattactggggccaaggagt catggtcacagtctcctca (SEQ ID NO: 139)
LC-27	hKappa	gacattcagatgacccagtcctccatcctccatgtctgtgtctctgggaga cacagtcactattacttgccgggcaagtcaggacgttgggatttttgtaa attgggtccagcagaaaccagggagatctcctaggcgtagtattatcgt gcaacgaacttggcagatggggctcccatcaaggttcagcggcagtaggtc tggtacagattattctctcaccatcagcagcctggagtctgaagatgtgg cagactatcactgtctacagtatgatgagtttcctcggacgttcggtgga ggcaccaagctggaattgaaa (SEQ ID NO: 140)
HC-28	hIgG1	gaagtccagctgcagcagtatggggctgagcttgggaaacctgggacctc agtcaggttgtcttgcaaggtttctggctataagattaggaatacctaca tactactgggtgaatcagaggcctggaaagggcctggaatggatagggagg attgatcctgcaaattggaaatactatatatgctgagaagttcaaaagcaa ggttacactgactgcagatacatcgtccaacacagcctacatgcaactca gccaactgaaatctgacgacacagcactctatTTTTgtgctatgaactac gaagggtatgaggattactggggccaaggagtcatggtcacagtctcctc a (SEQ ID NO: 141)
LC-28	hKappa	gacatccagatgacccagtcctccttcattcctgtctgcatctgtgggaga cagcgtcactatcaactgcaaagcaagtcagaatattaataagtatTTaa actggtatcagcaaaagcttggagaagctcccaaacgcctgatacataaa acaaacagtttgcaaccgggcttcccatcaaggttcagtggcagtggtatc tggtacagattacacactcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg ccgcataTTTctgctttcagtataacagtggggttcacgTTTggagctggg accaagctggaactgaaa (SEQ ID NO: 142)

Como se describe a continuación, se llevó a cabo una detección sistemática de una fagoteca de presentación de scFv de anticuerpos humanos para identificar nuevos anticuerpos anti-CD117 y fragmentos de los mismos, que tienen uso terapéutico. Los anticuerpos 85 (Ab85), 86 (Ab86), 87 (Ab87), 88 (Ab88) y 89 (Ab89), entre otros, se identificaron en esta detección sistemática.

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab85 se proporciona a continuación como

la SEQ ID NO: 143. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab85 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IINPRDS DTRYRPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 146); y HGRGYEGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 147).

5

Secuencia de VH de Ab85

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIIINPRDS
DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGT

10 LVTVSS (SEQ ID NO: 143)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab85 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO 144. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab85 se subrayan y son como se expone a continuación:

15 RSSQGIRSDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 148); DASNLET (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 149); y QQANGFPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 150).

Secuencia de VL de Ab85

20

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)

25 *Anticuerpo HC-86/LC-86 (Ab86)*

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab86 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 151. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab86 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IIYPGDS DIRYSPSLQG (CDR2 de VH;

30

SEQ ID NO: 153); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab86

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPGDS

5 DIRYSPSLQGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 151)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena ligera (VL) de Ab86 se proporciona a continuación como
10 la SEQ ID NO 152. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL
de Ab86 se subrayan y son como se expone a continuación:
RASQGIGDSLA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 154); DASNLET (CDR2 de VL;
SEQ ID NO: 149); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

15 Secuencia de VL de Ab86

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID
NO: 152)

20

Anticuerpo HC-87/LC-87 (Ab87)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena pesada (VH) de Ab87 se proporciona a continuación como
25 la SEQ ID NO: 143. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH
de Ab87 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG
(CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IINPRDS TRYRPSFQG (CDR2 de VH;
SEQ ID NO: 146); y HGRGYEGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 147).
Secuencia de VH de Ab87

30

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS

DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 143)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
5 cadena ligera (VL) de Ab87 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO 156. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL
de Ab87 se subrayan y son como se expone a continuación:
RASQGIRNDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 157); DASSLES (CDR2 de VL;
SEQ ID NO: 5); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

10

Secuencia de VL de Ab87

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID
15 NO: 156)

Anticuerpo HC-88/lC-88 (Ab88)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
20 cadena pesada (VH) de Ab88 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO: 158. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH
de Ab88 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG
(CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IIYPGDSLTRYSPSFQG (CDR2 de VH;
SEQ ID NO: 159); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

25

Secuencia de VH de Ab88

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIIYPGDS
LTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 158)

30

La secuencia de aminoácidos de la región variable de

cadena ligera (VL) de Ab88 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 156. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab88 se subrayan y son como se expone a continuación: RASQGIRNDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 157); DASSLES (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 5); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

Secuencia de VL de Ab88

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
 10 GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 156)

Anticuerpo HC-89/LC-89 (Ab89)

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab89 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 160. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab89 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IIYPGDS DTRYSPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 2); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab89

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS
 25 DTRYSPSFQGOVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 160)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab89 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 152. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab89 se subrayan y son como se expone a continuación:

RASQGIGDSLA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 154); DASNLET (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 149); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

Secuencia de VL de Ab89

5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTEKVEIK (SEQ ID
NO: 152)

10 *Anticuerpo HC-249/LC-249 (Ab249)*

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena pesada (VH) de Ab249 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO: 98. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH
de Ab249 se subrayan y son como se expone a continuación: TSWIG
(CDR1 de VH; SEQ ID NO: 186); IIYPGDS DTRYSPSFQG (CDR2 de VH;
SEQ ID NO: 2); y HGLGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 187).
Secuencia de VH de Ab249

20 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS
DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 98)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena ligera (VL) de Ab249 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO: 102. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL
de Ab249 se subrayan y son como se expone a continuación:
RASQGIGSALA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 188); DASNLET (CDR2 de VL;
SEQ ID NO: 149); y QQLNGYPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 189).

30

Secuencia de VL de Ab249

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTREIK (SEQ ID
 NO: 102)

5

Los anticuerpos humanos Ab85 y Ab249 procedían en ambos casos del anticuerpo CK6, que es un anticuerpo anti-CD117 antagonista. En las figuras 11A a 11D se muestra una comparación de las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de Ab85 y Ab249 frente a CK6 (donde también se indican las CDR). Ambos anticuerpos tienen propiedades mejoradas, por ejemplo, características de unión mejoradas, con respecto a CK6.

CK6 incluye un sitio de desamidación potencial en el dominio CDR3 de la región variable de cadena pesada. Aunque es ventajosa su eliminación para la futura producción del anticuerpo, la posición de la asparagina representa un desafío significativo. El sitio de desamidación potencial se retiró satisfactoriamente, sin embargo, en la CDR3 de cadena pesada de Ab85, de tal forma que el anticuerpo (que tiene las CDR de cadena pesada y ligera de Ab85) era capaz de mantener una especificidad de alto nivel de afinidad por CD117 humano y la capacidad de internalizarse. Además, Ab85 tiene una velocidad de disociación mejorada respecto de su precursor.

Por lo tanto, en determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-CD117 comprende una cadena pesada que comprende un conjunto de CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) como se expone en las SEQ ID NO: 145, 146 y 147 y una cadena ligera que comprende un conjunto de CDR como se expone en las SEQ ID NO: 148, 149 y

150, se internaliza en células que expresan CD117 y tiene una velocidad de k_{off} de $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menor medida mediante BLI.

Como se describe en Jain et al. (2017) PNAS 114 (5) 944-
5 949, aunque la actividad de un anticuerpo es clave para su desarrollo como agente terapéutico, lo que normalmente se pasa por alto es la "capacidad de desarrollo" de un anticuerpo para su fabricación. La identificación de un anticuerpo que puede lograr características tanto terapéuticas como biofísicas
10 superiores es compleja. De hecho, las propiedades biofísicas de un anticuerpo son esenciales para anticuerpos que se usan para fines terapéuticos. El ensayo biofísico de Ab 85 indicó que es un anticuerpo particularmente estable. Por ejemplo, una población de anticuerpos Ab85 mantiene un bajo nivel de
15 variantes ácidas incluso a temperaturas mayores con el paso del tiempo (véanse las figuras 13A y 13B). Esto fue cierto incluso en relación con otros anticuerpos derivados de CK6. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, se incluye en la invención una composición que comprende menos de un 20 % de
20 variantes ácidas, determinado mediante electroforesis capilar después de almacenamiento a 25 grados centígrados durante siete días, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG que se une específicamente a CD117 y comprende una cadena pesada que comprende un conjunto de CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) como se expone
25 en las SEQ ID NO: 145, 146 y 147 y una cadena ligera que comprende un conjunto de CDR como se expone en las SEQ ID NO: 148, 149 y 150.

Los anticuerpos anti-CD117 o los fragmentos de unión
30 descritos en el presente documento también pueden incluir modificaciones y/o mutaciones que alteran las propiedades de

los anticuerpos y/o fragmentos, tales como aquellas que aumentan la semivida, aumentan o reducen la ADCC, etc., como se conoce en la técnica.

5 En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o el fragmento de unión del mismo, comprende una región Fc variante, en donde dicha región Fc variante comprende al menos una modificación de aminoácidos en relación con la región Fc de tipo silvestre, de tal forma que dicha molécula tiene una

10 afinidad alterada por un Fc γ R. Se sabe por estudios de cristalografía que ciertas posiciones de aminoácidos en la región Fc efectúan un contacto directo con Fc γ R. Específicamente, los aminoácidos 234-239 (región bisagra), los aminoácidos 265-269 (bucle B/C), los aminoácidos 297-299 (bucle

15 C'/E) y los aminoácidos 327-332 (bucle F/G). (véase Sonderrmann et al., 2000 Nature, 406: 267-273). Por ejemplo, se ha identificado que las sustituciones de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 234 y 235 de la región Fc reducen la afinidad de un anticuerpo IgG a un receptor de Fc, en

20 particular, un receptor de Fc gamma (Fc γ R). En una realización, un anticuerpo anti-CD117 descrito en el presente documento comprende una región Fc que comprende una sustitución de aminoácidos en L234 y/o L235, por ejemplo, L234A y L235A (índice de EU). Por lo tanto, los anticuerpos anti-CD117

25 descritos en el presente documento pueden comprender regiones Fc variantes que comprenden la modificación de al menos un resto que hace un contacto directo con un Fc γ R basándose en análisis estructurales y cristalográficos. En una realización, la región Fc del anticuerpo anti-CD117 (o el fragmento que

30 contiene Fc del mismo) comprende una sustitución de aminoácidos en el aminoácido 265 de acuerdo con el índice de EU como en

Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.^a Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991), incorporado expresamente al presente documento por referencia. El "índice de EU como en Kabat" o el "índice de EU" se refiere a la numeración del anticuerpo IgG1 EU humano y se usa en el presente documento en referencia a las posiciones de aminoácidos de Fc a menos que se indique otra cosa.

En una realización, la región Fc comprende una mutación D265A. En una realización, la región Fc comprende una mutación D265C.

En algunas realizaciones, la región Fc del anticuerpo anti-CD117 (o el fragmento del mismo) comprende una sustitución de aminoácidos en el aminoácido 234 de acuerdo con el índice de EU como en Kabat. En una realización, la región Fc comprende una mutación L234A. En algunas realizaciones, la región Fc del anticuerpo anti-CD117 (o el fragmento del mismo) comprende una sustitución de aminoácidos en el aminoácido 235 de acuerdo con el índice de EU como en Kabat. En una realización, la región Fc comprende una mutación L235A. En otra realización más, la región Fc comprende una mutación L234A y L235A. En una realización adicional, la región Fc comprende una mutación D265C, L234A y L235A.

En ciertos aspectos, un dominio Fc de IgG variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos que dan como resultado una afinidad de unión reducida o anulada por un FcγR y/o C1q en comparación con el dominio Fc de tipo silvestre que no comprende las una o más sustituciones de aminoácidos. Las interacciones de unión a Fc son esenciales

para diversas funciones efectoras y eventos de señalización aguas abajo que incluyen, pero sin limitación, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Por consiguiente, en determinados aspectos, un anticuerpo que comprende una región Fc modificada (por ejemplo, que comprende una mutación L234A, L235A y D265C) tiene funciones efectoras sustancialmente reducidas o anuladas.

Puede determinarse la afinidad por una región Fc usando una variedad de técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, pero sin limitación, métodos de equilibrio (por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. *Analytical Biochemistry*, Vol. 373:52-60, 2008; o radioinmunoensayo (RIA)) o mediante un ensayo de resonancia de plasmón superficial u otro mecanismo de ensayo basado en cinética (por ejemplo, análisis BIACORE™ o análisis Octet™ (forteBIO)) y otros métodos tales como ensayos de unión indirectos, ensayos de unión competitiva, transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), electroforesis y cromatografía en gel (por ejemplo, filtración en gel). Estos y otros métodos pueden utilizar un marcador o uno o más de los componentes que se están examinando y/o emplear una variedad de métodos de detección que incluyen, pero sin limitación, marcadores cromogénicos, fluorescentes, luminiscentes o isotópicos. Puede encontrarse una descripción detallada de las afinidades y cinéticas de unión en Paul, W. E., ed., *Fundamental Immunology*, 4.^a edición, Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), que se centra en las interacciones de anticuerpo-inmunógeno. Un ejemplo de un ensayo de unión competitiva es un radioinmunoensayo que comprende la incubación

de antígeno marcado con el anticuerpo de interés en presencia de cantidades crecientes de antígeno no marcado y la detección del anticuerpo unido al antígeno marcado. La afinidad del anticuerpo de interés por un antígeno particular y las

5 velocidades de disociación pueden determinarse a partir de los datos mediante un análisis de gráfica de Scatchard. También puede determinarse la competición con un anticuerpo secundario usando radioinmunoensayos. En este caso, el antígeno se incubaba con el anticuerpo de interés conjugado a un compuesto marcado

10 en presencia de cantidades crecientes de un segundo anticuerpo no marcado.

En una realización, un anticuerpo anti-CD117 descrito en el presente documento comprende una región Fc que comprende

15 L235A, L235A y D265C (índice de EU). Los anticuerpos de la invención pueden modificarse adicionalmente por ingeniería genética para modular adicionalmente la semivida del anticuerpo introduciendo mutaciones de Fc adicionales, tales como aquellas descritas, por ejemplo, en (Dall'Acqua et al. (2006) J Biol

20 Chem 281: 23514-24), (Zalevsky et al. (2010) Nat Biotechnol 28: 157-9), (Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279: 6213-6), (Hinton et al. (2006) J Immunol 176: 346-56), (Shields et al. (2001) J Biol Chem 276: 6591-604), (Petkova et al. (2006) Int Immunol 18: 1759-69), (Datta-Mannan et al. (2007) Drug Metab

25 Dispos 35: 86-94), (Vaccaro et al. (2005) Nat Biotechnol 23: 1283-8), (Yeung et al. (2010) Cancer Res 70: 3269-77) y (Kim et al. (1999) Eur J Immunol 29: 2819-25) e incluyen las posiciones 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 y 435. Las mutaciones ejemplares que pueden efectuarse de

30 manera individual o en combinación son las mutaciones T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257L, T307A, D376V, E380A, M428L,

H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A y H435R.

Por lo tanto, en una realización, la región Fc comprende una mutación que da como resultado una reducción de la semivida. Un anticuerpo que tenga una semivida más corta puede ser ventajoso en ciertos casos donde se espera que el anticuerpo funcione como un agente terapéutico de corta vida, por ejemplo, la etapa de condicionamiento descrita en el presente documento donde se administra el anticuerpo seguido de las HSC. De manera ideal, el anticuerpo se eliminará sustancialmente antes de la administración de las HSC, que también expresan generalmente CD117 pero que no son la diana del anticuerpo anti-CD117, a diferencia de las células madre endógenas. En una realización, la región Fc comprende una mutación en la posición 435 (índice de EU de acuerdo con Kabat). En una realización, la mutación es una mutación H435A.

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 descrito en el presente documento tiene una semivida igual que o menor de 24 horas, igual que o menor de 22 horas, igual que o menor de 20 horas, igual que o menor de 18 horas, igual que o menor de 16 horas, igual que o menor de 14 horas, igual que o menor de 13 horas, igual que o menor de 12 horas o igual que o menor de 11 horas. En una realización, la semivida del anticuerpo es de 11 horas a 24 horas; de 12 horas a 22 horas; de 10 horas a 20 horas; de 8 horas a 18 horas; o de 14 horas a 24 horas.

Los anticuerpos anti-CD117 que pueden usarse junto con los métodos de condicionamiento del paciente descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, los anticuerpos producidos y liberados por el n.º de registro de la ATCC 10716

(depositado como BA7.3C.9), tal como el anticuerpo SR-1, que se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.489.516, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia ya que se refiere a anticuerpos anti-
5 CD117.

En una realización, un anticuerpo anti-CD117 descrito en el presente documento comprende una región Fc que comprende L235A, L235A, D265C y H435A (índice de EU).

10

Los anticuerpos anti-CD117 adicionales que pueden usarse junto con los métodos de condicionamiento del paciente descritos en el presente documento incluyen los descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 7.915.391, que describe,
15 por ejemplo, anticuerpos SR-1 humanizados; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.808.002, que describe, por ejemplo, el anticuerpo anti-CD117 A3C6E2, así como los descritos en, por ejemplo, el documento WO 2015/050959, que describe anticuerpos anti-CD117 que se unen a epítomos que contienen Pro317, Asn320,
20 Glu329, Val331, Asp332, Lus358, Glue360, Glue376, His378 y/o Thr380 de CD117 humano; y el documento US 2012/0288506 (también publicado como la Patente de los Estados Unidos n.º 8.552.157), que describe, por ejemplo, el anticuerpo anti-CD117, CK6, que tiene las secuencias de CDR de:

25 una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SYWIG (SEQ ID NO: 1);

una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos IIYPGDS DTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2);

una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos
30 HGRGYNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3);

una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos

RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4);

una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos DASSLES
(SEQ ID NO: 5); y

una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos
5 CQQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena pesada de CK6 se proporciona en la SEQ ID NO: 161):

10 QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFT**SYWIGWVRQMPGKGLEWMGI****IYPGDS**
DTRYSPSEFGQVTI
SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR**HGRGYNGYEGAFDI**WGQGTMTVTSS (SEQ ID
NO: 161; las CDR están subrayadas y en negrita).

15 La secuencia variable de aminoácidos de la cadena ligera
de CK6 se proporciona en la SEQ ID NO: 162:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITC**RASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIY****DASSLES**
GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYY**CQQFNSYPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID
NO: 162; las CDR están subrayadas y en negrita).

20 Los anticuerpos anti-CD117 y fragmentos de unión a
antígeno de los mismos adicionales que pueden usarse junto con
las composiciones y métodos descritos en el presente documento
incluyen los descritos en el documento US 2015/0320880, tales
como los clones 9P3, NEG024, NEG027, NEG085, NEG086 y 20376.

25

Las divulgaciones de cada una de las publicaciones
anteriores se incorporan al presente documento por referencia
ya que se refieren a anticuerpos anti-CD117. Los anticuerpos y
fragmentos de unión a antígeno que pueden usarse junto con las
30 composiciones y métodos descritos en el presente documento
incluyen los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de

los mismos descritos anteriormente, así como variantes humanizadas de aquellos anticuerpos no humanos y fragmentos de unión a antígeno descritos anteriormente y anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen al mismo epítopo
5 que los descritos anteriormente, como se evalúa, por ejemplo, mediante un ensayo de unión a CD117 competitiva.

Los fragmentos de unión a antígeno ejemplares de los anticuerpos anteriores incluyen un dominio de inmunoglobulina
10 variable dual, una molécula de Fv monocatenario (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula $F(ab')_2$ y un di-scFv en tándem, entre otros.

15 Los anticuerpos pueden producirse métodos y composiciones recombinantes, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.816.567. En una realización, se proporciona un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo anti-CD117 descrito en el presente documento. Dicho
20 ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos que comprenda el VL y/o una secuencia de aminoácidos que comprenda el VH del anticuerpo (por ejemplo, las cadenas ligera y/o pesada del anticuerpo). En una realización adicional, se proporcionan uno o más vectores (por ejemplo, vectores de
25 expresión) que comprenden dicho ácido nucleico. En una realización adicional, se proporciona una célula hospedadora que comprende dicho ácido nucleico. En una de dichas realizaciones, una célula hospedadora comprende (por ejemplo, se ha transformado con): (1) un vector que comprende un ácido
30 nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la VL del anticuerpo y una secuencia de aminoácidos

que comprende la VH del anticuerpo o (2) un primer vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la VL del anticuerpo y un segundo vector que comprende un ácido nucleico que codifica una
5 secuencia de aminoácidos que comprende la VH del anticuerpo. En una realización, la célula hospedadora es eucariota, por ejemplo, una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula linfoide (por ejemplo, una célula Y0, NS0, Sp20). En una realización, se proporciona un método para producir un
10 anticuerpo anti-CLL-1, en donde el método comprende cultivar una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, según lo dispuesto anteriormente, en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo y opcionalmente, recuperar el anticuerpo de la célula hospedadora
15 (o del medio de cultivo de la célula hospedadora).

Para la producción recombinante de un anticuerpo anti-CD117, el ácido nucleico que codifica un anticuerpo, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, se aísla e inserta
20 en uno o más vectores para la clonación y/o expresión adicional en una célula hospedadora. Dicho ácido nucleico puede aislarse y secuenciarse fácilmente usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas
25 pesadas y ligeras del anticuerpo).

Las células hospedadoras adecuadas para la clonación o expresión de los vectores que codifican anticuerpos incluyen células procariotas o eucariotas descritas en el presente
30 documento. Por ejemplo, los anticuerpos pueden producirse en bacterias, en particular, cuando no se necesitan glucosilación

y función efectora de Fc. Para la expresión de fragmentos de anticuerpo y polipéptidos en bacterias, véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.648.237, 5.789.199 y 5.840.523. (Véase también Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), págs. 245-254, que describe la expresión de fragmentos de anticuerpo en *E. coli*). Después de la expresión, el anticuerpo puede aislarse de la pasta de células bacterianas en una fracción soluble y puede purificarse adicionalmente.

10

Las células de vertebrados también pueden usarse como hospedadoras. Por ejemplo, pueden ser útiles células de mamífero que están adaptadas para crecer en suspensión. Otros ejemplos de células de mamífero útiles son la línea CV1 de riñón de mono trasformada mediante SV40 (COS-7); la línea de riñón embrionario humano (células 293 o 293 tal como se describen, por ejemplo, en Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK); células de Sertoli de ratón (células TM4 tal como se describen, por ejemplo, en Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1); células de riñón de mono verde africano (VERO-76); células de carcinoma cervical humano (HELA); células de riñón canino (MDCK; células de hígado de rata búfalo (BRL 3A); células de pulmón humano (W138); células de hígado humano (Hep G2); tumor de mama de ratón (MMT 060562); células TRI, como se describen, por ejemplo, en Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); células MCR 5; y células FS4. Otras líneas celulares de mamífero útiles incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), incluyendo células CHO DHFR- (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); y líneas celulares de mieloma, tales como Y0, NS0 y Sp2/0. Para

30

una revisión de determinadas líneas celulares de mamífero hospedadoras adecuadas para la producción de anticuerpos, véase, por ejemplo, Yazaki y Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), págs.

5 255-268 (2003).

En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende regiones variables que tienen una secuencia de aminoácidos que es al
10 menos un 95 %, 96 %, 97 % o 99 % idéntica a las SEQ ID NO divulgadas en el presente documento. Como alternativa, el anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende CDR que comprenden las SEQ ID NO divulgadas en el presente documento con regiones marco de las regiones
15 variables descritas en el presente documento que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95 %, 96 %, 97 % o 99 % idéntica a las SEQ ID NO divulgadas en el presente documento.

20 En una realización, el anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada y una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que se divulga en el presente documento. En otra realización, el anticuerpo
25 anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera y una región constante de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que se divulga en el presente documento. En otra realización más, el anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de
30 unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, una región

constante de cadena pesada y una región constante de cadena ligera que tienen una secuencia de aminoácidos que se divulga en el presente documento.

5 Métodos para identificar anticuerpos anti-CD117

Pueden usarse métodos para la detección sistemática de alto rendimiento de bibliotecas de anticuerpos o fragmentos de anticuerpo para detectar moléculas capaces de unirse a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) para identificar y madurar por afinidad anticuerpos útiles para tratar cánceres, enfermedades autoinmunitarias y condicionar a un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que necesita terapia con células madre hematopoyéticas como se describen en el presente documento.

Dichos métodos incluyen técnicas de presentación *in vitro* conocidas en la técnica, tales como presentación en fagos, presentación bacteriana, presentación en levaduras, presentación en células de mamífero, presentación en ribosomas, presentación en ARNm y presentación en ADNc, entre otros. Se ha revisado el uso de presentación en fagos para aislar ligandos que se unen a moléculas biológicamente relevantes, por ejemplo, en Felici et al., *Biotechnol. Annual Rev.* 1:149-183, 1995; Katz, *Annual Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 26:27-45, 1997; y Hoogenboom et al., *Immunotechnology* 4:1-20, 1998, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia ya que se refieren a técnicas de presentación *in vitro*. Se han construido bibliotecas de péptidos combinatorias aleatorizadas para seleccionar polipéptidos que se unen a antígenos de la superficie celular como se describe en Kay, *Perspect. Drug Discovery Des.* 2:251-268, 1995 y Kay et al., *Mol. Divers.* 1:139-140, 1996, cuyas divulgaciones se incorporan

al presente documento por referencia ya que se refieren al descubrimiento de moléculas de unión a antígeno. Se han presentado en fago con éxito proteínas, tales como proteínas multiméricas, como moléculas funcionales (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0349578; EP 4527839; y EP 0589877, así como Chiswell y McCafferty, Trends Biotechnol. 10:80-84 1992, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia ya que se refieren al uso de técnicas de presentación *in vitro* para el descubrimiento de moléculas de unión a antígeno). Además, se han expresado fragmentos de anticuerpo funcionales, tales como fragmentos Fab y scFv, en formatos de presentación *in vitro* (véanse, por ejemplo, McCafferty et al., Nature 348:552- 554, 1990; Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982, 1991; y Clackson et al., Nature 352:624-628, 1991, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia ya que se refieren a plataformas de presentación *in vitro* para el descubrimiento de moléculas de unión a antígeno). Estas técnicas, entre otras, pueden usarse para identificar y mejorar la afinidad de los anticuerpos que se unen a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) que a su vez, pueden usarse para eliminar células madre hematopoyéticas endógenas en un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que necesita terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas.

25

Además de las técnicas de presentación *in vitro*, pueden usarse técnicas de modelado computacional para diseñar e identificar anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, por ordenador que se unen a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117). Por ejemplo, usando técnicas de modelado computacional, un experto en la materia puede analizar sistemáticamente bibliotecas de

30

anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, por ordenador para encontrar moléculas capaces de unirse a epítomos específicos, tales como epítomos extracelulares de este antígeno. Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, 5 identificados mediante estas técnicas computacionales pueden usarse junto con los métodos terapéuticos descritos en el presente documento, tales como los métodos de tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias descritos en el presente documento y los procedimientos de condicionamiento del paciente 10 descritos en el presente documento.

Pueden usarse técnicas adicionales para identificar anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) en la superficie 15 de una célula (por ejemplo, una célula cancerosa, célula autoinmunitaria o célula madre hematopoyética) y que se internalizan por la célula, por ejemplo, mediante endocitosis mediada por receptor. Por ejemplo, las técnicas de presentación *in vitro* descritas anteriormente pueden adaptarse para la 20 exploración sistemática de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) en la superficie de una célula cancerosa, célula autoinmunitaria o célula madre hematopoyética y que posteriormente se internalizan. La presentación en fagos 25 representa una técnica de este tipo que puede usarse junto con este paradigma de detección sistemática. Para identificar anticuerpos o fragmentos de los mismos, que se unen a CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117) y posteriormente se internalizan por células cancerosas, células autoinmunitarias o células 30 madre hematopoyéticas, un experto en la materia puede adaptar las técnicas de presentación en fagos descritas, por ejemplo,

en Williams et al., Leukemia 19:1432-1438, 2005, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. Por ejemplo, usando métodos de mutagénesis conocidos en la técnica, pueden producirse fagotecas recombinantes que codifican anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, tales como fragmentos scFv, fragmentos Fab, diacuerpos, triacuerpos y dominios ¹⁰Fn3, entre otros, que contienen casetes de aminoácidos aleatorizados (por ejemplo, en una o más o todas, las CDR o regiones equivalentes de las mismas o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo). Las regiones marco, bisagra, el dominio Fc y otras regiones de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo pueden diseñarse de tal forma que son no inmunogénicas en seres humanos, por ejemplo, por virtud de tener secuencias de anticuerpo de línea germinal humana o secuencias que muestran únicamente variaciones menores en relación con anticuerpos de línea germinal humana.

Usando las técnicas de presentación en fagos descritas en el presente documento o conocidas en la técnica, las fagotecas que contienen anticuerpos aleatorizados o fragmentos de anticuerpo, unidos covalentemente a las partículas de fago pueden incubarse con antígeno CD117 (por ejemplo, GNNK+ CD117), por ejemplo, incubando en primer lugar la fagoteca con agentes de bloqueo (tales como, por ejemplo, proteína de leche, seroalbúmina bovina y/o IgG para eliminar fagos que codifican anticuerpos o fragmentos de los mismos, que muestran unión no específica y fagos que codifican anticuerpos o fragmentos de los mismos que se unen a dominios Fc y después, incubando la fagoteca con una población de células madre hematopoyéticas. La fagoteca puede incubarse con las células diana, tales como células cancerosas, células autoinmunitarias o células madre

hematopoyéticas durante un tiempo suficiente para permitir que los antígenos específicos para CD117 o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos (por ejemplo, anticuerpos específicos para GNNK+ CD117 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos) se unan al antígeno CD117 en la superficie celular (por ejemplo, GNNK+ CD117 en la superficie celular) y para que posteriormente se internalicen por las células cancerosas, células autoinmunitarias o células madre hematopoyéticas (por ejemplo, de 30 minutos a 6 horas a 4 °C, tal como 1 hora a 4 °C). Los fagos que contienen anticuerpos o fragmentos de los mismos, que no muestran una afinidad suficiente por uno o más de estos antígenos para permitir la unión a y la internalización por, células cancerosas, células autoinmunitarias o células madre hematopoyéticas que posteriormente pueden retirarse lavando las células, por ejemplo, con tampón glicina frío (4 °C) 0,1 M a pH 2,8. Los fagos unidos a anticuerpos o fragmentos de los mismos o que se han internalizado por las células cancerosas, células autoinmunitarias o células madre hematopoyéticas pueden identificarse, por ejemplo, lisando las células y recuperando el fago internalizado del medio de cultivo celular. El fago puede amplificarse en células bacterianas, por ejemplo, incubando las células bacterianas con fago recuperado en medio 2xYT usando métodos conocidos en la técnica. Los fagos recuperados de este medio pueden caracterizarse posteriormente, por ejemplo, determinando la secuencia de ácido nucleico de los genes que codifican los anticuerpos o fragmentos de los mismos, insertados en el genoma del fago. Los anticuerpos codificados o los fragmentos de los mismos pueden prepararse posteriormente desde cero mediante síntesis química (por ejemplo, de fragmentos de anticuerpo, tales como

fragmentos scFv) o mediante expresión recombinante (por ejemplo, de anticuerpos de longitud completa).

La capacidad de internalización de los anticuerpos
5 preparados o los fragmentos de los mismos, puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos de internalización de radionúclidos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de los mismos, identificados usando técnicas de presentación *in vitro* descritos en el presente documento o
10 conocidos en la técnica pueden funcionalizarse mediante incorporación de un isótopo radiactivo, tal como ^{18}F , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{99}Tc , ^{169}Yb , ^{186}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{177}Lu , ^{77}As , ^{72}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{212}Bi , ^{213}Bi o ^{225}Ac . Por ejemplo, los halógenos radiactivos, tal como ^{18}F , ^{75}Br , ^{77}Br ,
15 ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{211}At , pueden incorporarse en anticuerpos o fragmentos de los mismos, usando perlas, tales como perlas de poliestireno, que contienen reactivos halógenos electrófilos (por ejemplo, perlas de yodación, Thermo Fisher Scientific, Inc., Cambridge, MA). Los anticuerpos
20 radiomarcados o fragmentos de los mismos pueden incubarse con células cancerosas, células autoinmunitarias o células madre hematopoyéticas durante un tiempo suficiente para permitir la internalización (por ejemplo, de 30 minutos a 6 horas a 4 °C, tal como 1 hora a 4 °C). Después, las células pueden lavarse
25 para retirar los anticuerpos no internalizados o los fragmentos de los mismos, (por ejemplo, usando tampón glicina frío (4 °C) 0,1 M a pH 2,8). Los anticuerpos internalizados o los fragmentos de los mismos, pueden identificarse detectando la radiación emitida (por ejemplo, radiación γ) de las células
30 cancerosas resultantes, células autoinmunitarias o células hematopoyéticas en comparación con la radiación emitida (por

ejemplo, radiación γ) del tampón de lavado recuperado.

Conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC)

5 *Citotoxinas*

Los anticuerpos anti-CD117 y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, pueden conjugarse (enlazarse) a una citotoxina. En algunas realizaciones, la molécula citotóxica se conjuga a un anticuerpo que se internaliza en células o a un fragmento de unión a antígeno del mismo divulgado en el presente documento, de tal forma que tras la captación celular del anticuerpo o el fragmento del mismo, la citotoxina puede ganar acceso a su diana intracelular y mediar la muerte de la célula hematopoyética. Puede conjugarse cualquier número de citotoxinas al anticuerpo anti-CD117, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

Las citotoxinas adecuadas para su uso con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen agentes intercalantes de ADN, (por ejemplo, antraciclinas), agentes capaces de alterar el aparato del huso mitótico (por ejemplo, alcaloides de la vinca, maitansina, maitansinoides y derivados de los mismos), inhibidores de ARN polimerasa (por ejemplo, una amatoxina, tal como α -amanitina y derivados de la misma) y agentes capaces de alterar la biosíntesis de proteínas (por ejemplo, agentes que muestran actividad de ARNr N-glucosidasa, tal como saporina y cadena A de ricina), entre otros conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la citotoxina es un agente de unión a microtúbulos (por ejemplo, maitansina o un maitansinoide), una amatoxina, exotoxina A de *Pseudomonas*, desBouganina, toxina diftérica, saporina, una auristatina, una
 5 antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina, un dímero de indolinobenzodiazepina o una variante del mismo u otro compuesto citotóxico descrito en el presente documento o
 10 conocido en la técnica.

Las citotoxinas adicionales adecuadas para su uso con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, 5-etiniluracilo, abiraterona,
 15 acilfulveno, adecipenol, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambamustina, amidox, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, inhibidores de la angiogénesis, antarelix, proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante,
 20 antiandrógeno, carcinoma de próstata, antiestrógenos, antineoplaston, oligonucleótidos antisentido, afidicolina glicinato, moduladores génicos de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, ácido apurínico, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3,
 25 azasetron, azatoxina, azatirosina, derivados de baccatina III, balanol, batimastat, antagonistas de BCR/ABL, benzoclorinas, benzoilestaurosporina, derivados de beta lactama, beta-aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, inhibidores de bFGF, bicalutamida, bisantreno, bisaziridinilespirmina,
 30 bisnafida, bistrateno A, bizelesina, breflato, bleomicina A2, bleomicina B2, bropirimina, budotitano, butionina sulfoximina,

calcipotriol, calfostina C, derivados de camptotecina (por
 ejemplo, 10-hidroxi-camptotecina), capecitabina, carboxamida-
 amino-triazol, carboxiamidotriazol, carzelesina, inhibidores
 de caseína cinasa, castanospermina, cecropina B, cetorelix,
 5 clorinas, cloroquinoxalina sulfonamida, cicaprost, cis-
 porfirina, cladribina, clomifeno y análogos del mismo,
 clotrimazol, colismidina A, colismicina B, combretastatina A4,
 análogos de combretastatina, conagenina, crambescidina 816,
 crisnatol, criptoficina 8, derivados de criptoficina A,
 10 curacina A, ciclopentantraquinonas, cicloplatam, cipemicina,
 ocfosfato de citarabina, factor citolítico, citostatina,
 dacliximab, decitabina, deshidrodidemnina B,
 2'desoxicoformicina (DCF), deslorelina, dexifosfamida,
 dexrazoxano, dexverapamilo, diazicuona, didemnina B, didox,
 15 dietilnorespermina, dihidro-5-azacitidina, dihidrotaxol,
 dioxamicina, difenil espiromustina, discodermolida, docosanol,
 dolasetrón, doxifluridina, droloxifeno, dronabinol,
 duocarmicina SA, ebselen, ecomustina, edelfosina, edrecolomab,
 eflornitina, elemeno, emitefur, epotilonas, epitilonas,
 20 epristerida, estramustina y análogos de la misma, etopósido,
 etopósido 4'-fosfato (también denominado como etopofos),
 exemestano, fadrozol, fazarabina, fenretinida, filgrastim,
 finasterida, flavopiridol, flezelastina, fluasterona,
 fludarabina, fluorodaunorrunicina clorhidrato, forfenimex,
 25 formestano, fostriecina, fotemustina, gadolinio texafirina,
 nitrato de galio, galocitabina, ganirelix, inhibidores de
 gelatinasa, gemcitabina, inhibidores de glutatión, hepsulfam,
 homoharringtonina (HHT), hipericina, ácido ibandrónico,
 idoxifeno, idramantona, ilmofosina, ilomastat,
 30 imidazoacridonas, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes,
 iobenguano, yodoxorrubicina, ipomeanol, irinotecán, iroplact,

irsogladina, isobengazol, jasplakinolida, kahalalida F,
 lamelarina-N triacetato, lanreotida, leinamicina, lenograstim,
 sulfato de lentinano, leptolstatina, letrozol, compuestos de
 platino lipófilos, lisoclinamida 7, lobaplatino, lometrexol,
 5 lonidamina, losoxantrona, loxoribina, lurtotecán, lutecio
 texafirina, lisofilina, masoprocol, maspina, inhibidores de
 metaloproteínasa de matriz, menogaril, rnerbarona, meterelina,
 metioninasa, metoclopramida, inhibidor de MIF, ifepristona,
 miltefosina, mirimostim, mitracina, mitoguazona, mitolactol,
 10 mitomicina y análogos de la misma, mitonafida, mitoxantrona,
 mofaroteno, molgramostim, micaperóxido B, miriaporona, N-
 acetildinalina, benzamidas N-sustituidas, nafarelina,
 nagrestip, napavina, nafterpina, nartograstim, nedaplatino,
 nemorrubicina, ácido neridrónico, nilutamida, nisamicina,
 15 nitrulina, octreotida, okicenona, onapristona, ondansetron,
 oracina, ormaplatino, oxaliplatino, oxaunomicina, paclitaxel y
 análogos del mismo, palauamina, palmitoilrizoxina, ácido
 pamidrónico, panaxitriol, panomifeno, parabactina,
 pazeliptina, pegaspargasa, peldesina, polisulfato sódico de
 20 pentosano, pentostatina, pentrozol, perflubron, perfosfamida,
 fenazinomicina, picibanil, pirarrubicina, piritrexim,
 podofilotoxina, porfiromicina, inhibidores de fosforilasa de
 nucleósido de purina, raltitrexed, rizoxina, rogletimida,
 rohitukina, rubiginona B1, ruboxil, safingol, saintopina,
 25 sarcofitol A, sargramostim, sobuzoxano, sonermina, ácido
 esparfósico, espicamicina D, espiromustina, estípiamida,
 sulfinosina, talimustina, tegafur, temozolomida, tenipósido,
 taliblastina, tiocoralina, tirapazamina, topotecán,
 topsentina, triciribina, trimetrexato, veramina, vinorelbina,
 30 vinxaltina, vorozol, zeniplatino y zilascorb, entre otros.

Los anticuerpos anti-CD117 y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, pueden conjugarse a una citotoxina que es un agente de unión a microtúbulos. Como se usa en el presente documento, la
5 expresión "agente de unión a microtúbulos" se refiere a un compuesto que actúa alterando la red de microtúbulos que es esencial para la función celular mitótica y de la interfase en una célula. Los ejemplos de agentes de unión a microtúbulos incluyen, pero sin limitación, maitansina, maitansinoides y
10 derivados de los mismos, tales como los descritos en el presente documento o conocidos en la técnica, alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, sulfato de vinblastina, vincristina, sulfato de vincristina, vindesina y vinorelbina, taxanos, tales como docetaxel y paclitaxel, macrólidos, tales
15 como discodermólidos, colchicina y epotilonas y derivados de los mismos, tales como epotilona B o un derivado de los mismos.

Maitansinoides

20 En algunas realizaciones, el agente de unión a microtúbulos es una maitansina, un maitansinoide o un derivado de maitansinoide. Los maitansinoides son inhibidores mitóticos que se unen a microtúbulos y actúan inhibiendo la polimerización de la tubulina. La maitansina se aisló por
25 primera vez del arbusto de África oriental *Maytenus serrata* (Patente de los Estados Unidos n.º 3.896.111). Posteriormente, se descubrió que determinados microbios también producen maitansinoides, tales como el maitansinol y los ésteres de C-
3 maitansinol (Patente de los Estados Unidos n.º 4.151.042).
30 Se divulgan maitansinol sintético y derivados y análogos del mismo, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º

4.137.230; 4.248.870; 4.256.746; 4.260.608; 4.265.814;
4.294.757; 4.307.016; 4.308.268; 4.308.269; 4.309.428;
4.313.946; 4.315.929; 4.317.821; 4.322.348; 4.331.598;
4.361.650; 4.364.866; 4.424.219; 4.450.254; 4.362.663; y

5 4.371.533. Los restos de fármaco maitansinoides son restos de fármaco atractivos en los conjugados de anticuerpo-fármaco debido a que son: (i) relativamente accesibles para su preparación por fermentación o modificación química, derivatización de productos de fermentación, (ii) susceptibles
10 a derivatización con grupos funcionales adecuados para conjugación a través de enlazadores no disulfuro a anticuerpos, (iii) estables en plasma y (iv) eficaces contra una variedad de líneas de células tumorales.

15 Los ejemplos de maitansinoides adecuados incluyen ésteres de maitansinol, maitansinol sintético y análogos y derivados de maitansinol. Se incluye en el presente documento cualquier citotoxina que inhiba la formación de microtúbulos y que sea altamente tóxica para células de mamífero, como los
20 maitansinoides, maitansinoles y análogos y derivados de maitansinol.

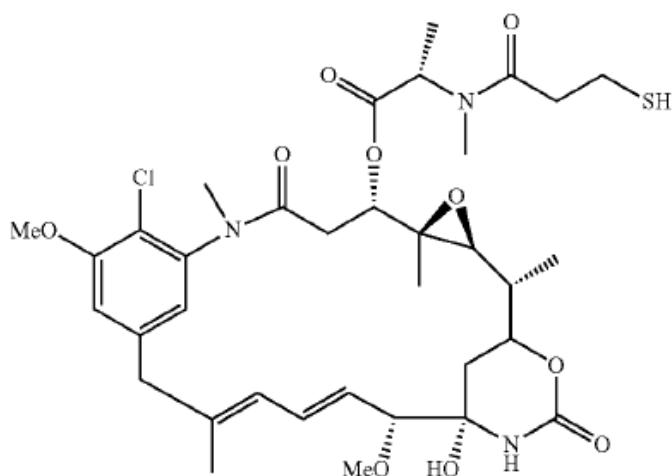
Los ejemplos de ésteres de maitansinol adecuados incluyen aquellos que tienen un anillo aromático modificado y aquellos
25 que tienen modificaciones en otras posiciones. Dichos maitansinoides adecuados se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.137.230; 4.151.042; 4.248.870; 4.256.746; 4.260.608; 4.265.814; 4.294.757; 4.307.016; 4.308.268; 4.308.269; 4.309.428; 4.313.946; 4.315.929; 4.317.821;
30 4.322.348; 4.331.598; 4.361.650; 4.362.663; 4.364.866; 4.424.219; 4.450.254; 4.322.348; 4.362.663; 4.371.533;

5.208.020; 5.416.064; 5.475.092; 5.585.499; 5.846.545; 6.333.410; 7.276.497; y 7.473.796, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia ya que se refieren a maitansinoides y derivados de los mismos.

5

En algunas realizaciones, los inmunoconjugados de la invención utilizan el maitansinoide que contiene tiol (DM1), formalmente denominado N^{2'}-desacetil-N^{2'}-(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina, como el agente citotóxico. DM1 se

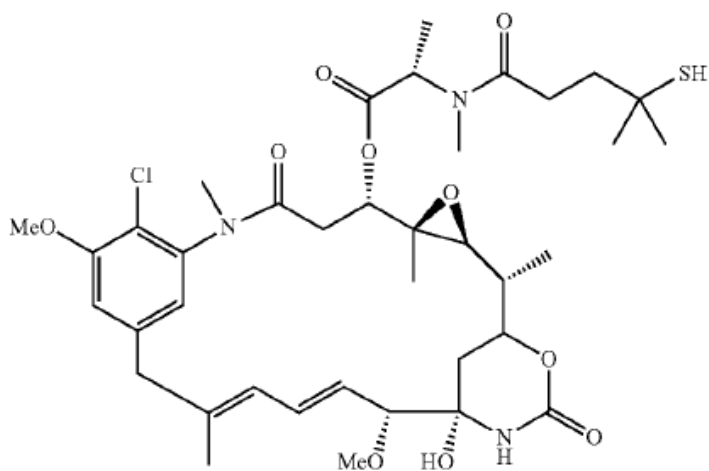
10 representa por la fórmula estructural (VII):



(VII)

En otra realización, los conjugados de la presente invención utilizan el maitansinoide que contiene tiol N^{2'}-desacetil-N^{2'}-(4-metil-4-mercapto-1-oxopentil)-maitansina (por

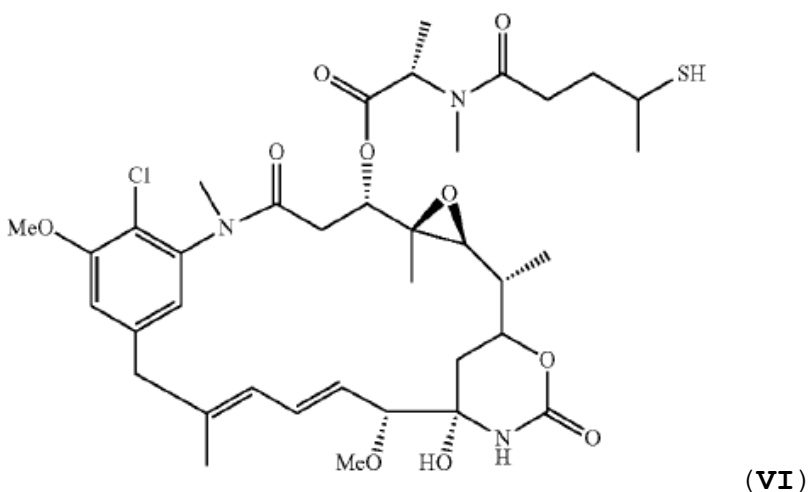
15 ejemplo, DM4) como agente citotóxico. DM4 se representa por la fórmula estructural (V):



(V)

Otro maitansinoide que comprende una cadena lateral que

contiene un enlace tiol estéricamente impedido es N^{2'}-desacetil-N-^{2'}(4-mercapto-1-oxopentil)-maitansina (denominado DM3), representado por la fórmula estructural (VI):



También puede usarse cada uno de los maitansinoides enseñados en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.208.020 y 7.276.497 en el conjugado de la presente invención. A este respecto, se incorpora al presente documento por referencia la divulgación completa de los documentos 5.208.020 y 7.276.697.

Muchas posiciones en los maitansinoides pueden servir como la posición para enlazar químicamente el resto enlazador. Por ejemplo, se espera que sean útiles la posición C-3 que tiene un grupo hidroxilo, la posición C-14 modificada con hidroximetilo, la posición C-15 modificada con hidroxilo y la posición C-20 que tiene un grupo hidroxilo. En algunas realizaciones, la posición C-3 sirve como la posición para unir químicamente el resto enlazador y en algunas realizaciones particulares, la posición C-3 del maitansinol sirve como la posición para ligar químicamente el resto enlazador. Se conocen en la técnica numerosos grupos enlazadores para producir conjugados de anticuerpo-maitansinoide, incluyendo, por ejemplo, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.208.020, 6.441.163 y la Patente EP n.º 0425235 B1; Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992); y el documento U.S.

2005/0169933 A1, cuyas divulgaciones se incorporan expresamente al presente documento por referencia. Se describen grupos enlazadores adicionales y se ejemplifican en el presente documento.

5

La presente divulgación también incluye diversos isómeros y mezclas de maitansinoides y conjugados. Ciertos compuestos y conjugados de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, enantioméricas y diastereómeras.

10 Se proporcionan varias descripciones para producir dichos conjugados de anticuerpo-maitansinoide en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.208.020, 5.416.064, 6.333.410, 6.441.163, 6.716.821 y 7.368.565, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento en su totalidad.

15

Puede determinarse un número terapéuticamente eficaz de moléculas de maitansinoide unidas por molécula de anticuerpo midiendo espectrofotométricamente la relación de la absorbancia a 252 nm y 280 nm. Una media de 3 a 4 moléculas de
20 maitansinoide conjugadas por molécula de anticuerpo puede potenciar la citotoxicidad en las células diana sin afectar a la función o solubilidad del anticuerpo, aunque una molécula de toxina/anticuerpo puede potenciar la citotoxicidad frente a solo el anticuerpo. El número medio de moléculas de
25 maitansinoide/anticuerpo o de fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser, por ejemplo, 1-10 o 2-5.

Antraciclinas

30

En otras realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente

documento pueden conjugarse a una citotoxina que es una molécula de antraciclina. Las antraciclinas son compuestos antibióticos que muestran actividad citotóxica. Los estudios han indicado que las antraciclinas pueden funcionar eliminando

5 células mediante diversos mecanismos diferentes que incluyen:

1) intercalación de las moléculas de fármaco en el ADN de la célula, inhibiendo de este modo la síntesis de ácidos nucleicos dependiente de ADN; 2) producción por el fármaco de radicales libres que después reaccionan con macromoléculas celulares para

10 provocar daño a las células o 3) interacciones de las moléculas de fármaco con la membrana celular [véase, por ejemplo, C. Peterson et al., "Transport And Storage Of Anthracycline In Experimental Systems And Human Leukemia" en Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy; N.R. Bachur, "Free Radical

15 Damage" id. en las págs.97-102]. Debido a su potencial citotóxico, las antraciclinas se han usado en el tratamiento de numerosos cánceres, tales como leucemia, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón, adenocarcinoma de ovario y sarcomas [véase, por ejemplo, P.H- Wiernik, en Anthracycline: Current

20 Status And New Developments pág. 11]. Las antraciclinas comúnmente usadas incluyen doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y daunomicina.

El análogo de la antraciclina, doxorubicina

25 (ADRYAMICIN®) se cree que interactúa con el ADN mediante intercalación e inhibición de la progresión de la enzima topoisomerasa II, que desenrolla el ADN para la transcripción. La doxorubicina estabiliza el complejo de topoisomerasa II después de romper la cadena de ADN para la replicación,

30 impidiendo que se vuelva a sellar la doble hélice del ADN y deteniendo de este modo el proceso de replicación. La

doxorubicina y la daunorubicina (DAUNOMYCIN) son agentes quimioterapéuticos prototípicos citotóxicos del producto natural, antraciclina (Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79).

5

Pirrolobenzodiazepinas (PBD)

En otras realizaciones, los anticuerpos anti-CD117 o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos pueden conjugarse a una citotoxina que es una pirrolobenzodiazepina (PBD) o una citotoxina que comprende una PBD. Los PBD son productos naturales que se producen por ciertos actinomicetos y que se ha demostrado que son compuestos alquilantes de ADN selectivos de secuencia. Las citotoxinas de PBD incluyen, pero sin limitación, antramicina, PBD diméricas y las divulgadas en, por ejemplo, Hartley, J.A. (2011). "The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents". Expert Opin. Inv. Drug, 20(6), 733-744; y Antonow, D.; Thurston, D.E. (2011) "Synthesis of DNA-interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines (PBDs)". Chem. Rev. 111: 2815-2864.

20

Calicheamicina

En otras realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente documento pueden conjugarse a una citotoxina que es una molécula de calicheamicina. La familia de antibióticos de la calicheamicina es capaz de producir roturas de ADN bicatenario a concentraciones sub-picomolares. Para la preparación de conjugados de la familia de calicheamicina, véanse las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.712.374; 5.714.586; 5.739.116;

25

30

5.767.285; 5.770.701; 5.770.710; 5.773.001; y 5.877.296 (todas concedidas a American Cyanamid Company). Los análogos estructurales de calicheamicina que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, los divulgados en, por ejemplo, Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998), y las patentes de los Estados Unidos anteriormente mencionadas concedidas a American Cyanamid.

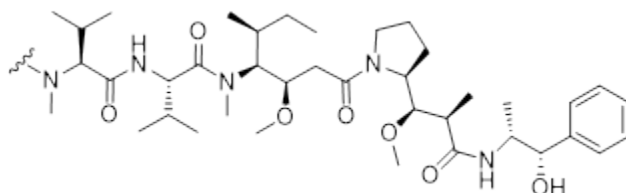
10 *Auristatinas*

Los anticuerpos anti-CD117 y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, pueden conjugarse a una citotoxina que es una auristatina (Patentes de los Estados Unidos n.º 5.635.483; 5.780.588). Las auristatinas son agentes antimitóticos que interfieren con la dinámica de los microtúbulos, la hidrólisis de GTP y la división nuclear y celular (Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584) y tienen actividad anticáncer (Patente de los Estados Unidos n.º 5.663.149) y antifúngica (Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965). (Patentes de los Estados Unidos n.º 5.635.483; 5.780.588). El resto de fármaco de auristatina puede unirse al anticuerpo a través del extremo N-terminal (amino) o el extremo C-terminal (carboxilo) del resto de fármaco peptídico (documento WO 02/088172).

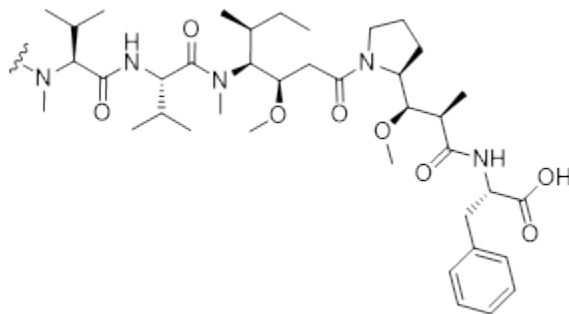
Las realizaciones ejemplares con auristatina incluyen los restos de fármaco de monometilauristatina DE y DF enlazados al extremo N-terminal, divulgados en Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volumen 45,

Resumen número 623, presentado el 28 de marzo de 2004, cuya divulgación se incorpora expresamente por referencia en su totalidad.

- 5 Una realización ejemplar de auristatina es MMAE, en donde la línea ondulada indica el punto de unión covalente al enlazador de un conjugado de anticuerpo-enlazador (-L-Z-Ab, como se describe en el presente documento).



- 10 Otra realización ejemplar de auristatina es MMAF, en donde la línea ondulada indica el punto de unión covalente al enlazador de un conjugado de anticuerpo-enlazador (-L-Z-Ab, como se describe en el presente documento), como se divulga en el documento US 2005/0238649:



15

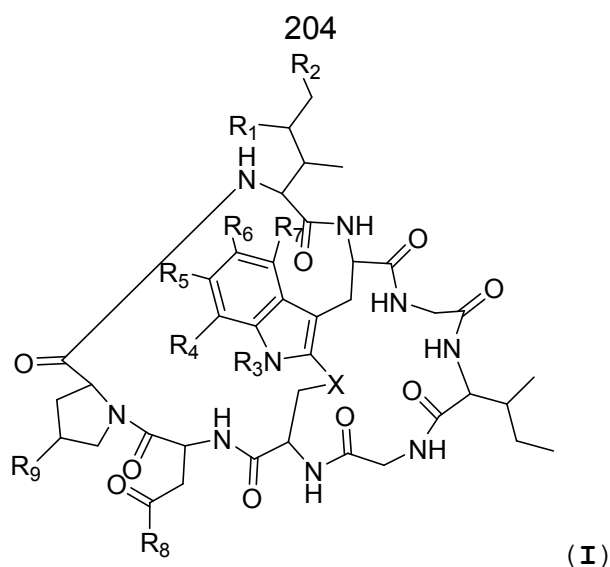
Las auristatinas pueden prepararse de acuerdo con los métodos de: la Patente de los Estados Unidos n.º 5.635.483; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.780.588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 15:859-863; y Doronina (2003) Nat. Biotechnol. 21(7):778-784.

En algunas realizaciones, la citotoxina del conjugado de anticuerpo-fármaco es un inhibidor de ARN polimerasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de ARN polimerasa es una amatoxina o derivado de la misma.

5

En algunas realizaciones, la citotoxina es una amatoxina o un derivado de la misma, tal como α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico y proamanulina. Las estructuras de las
10 diversas amatoxinas de origen natural se representan por la fórmula **III** y se divulgan en, por ejemplo, Zanotti et al., Int. J. Peptide Protein Res. 30, 1987, 450-459.

En una realización, la citotoxina es una amanitina. Por
15 ejemplo, Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, descritos en el presente documento pueden unirse a una amatoxina para formar un conjugado representado por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, L es un enlazador, Z es un resto químico
20 y Am es una amatoxina. Diversas posiciones en las amatoxinas o los derivados de las mismas pueden servir como la posición para unir covalentemente el resto enlazador L y, por tanto, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula
25 (I)



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

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de
 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 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

10 R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es 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 ;

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

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo
 C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,
 heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por
 20 ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente
 sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo
 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6),
 heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,
 heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 25 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlazador, tal como alquileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquileno C_1-C_6), heteroalquileno
 5 opcionalmente sustituido (heteroalquileno C_1-C_6), alquenileno
 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenileno C_2-C_6),
 heteroalquenileno opcionalmente sustituido (por ejemplo,
 heteroalquenileno C_2-C_6), alquinileno opcionalmente sustituido
 (por ejemplo, alquinileno C_2-C_6), heteroalquinileno
 10 opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinileno C_2-
 C_6), cicloalquileno opcionalmente sustituido,
 heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno
 opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente
 sustituido,

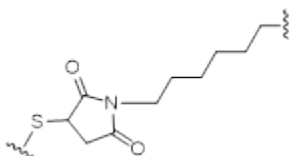
15 un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o una combinación de
 los mismos; y

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 un anticuerpo o un fragmento
 20 de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como
 GNNK+ CD117).

En algunas realizaciones, Am contiene exactamente un
 sustituyente R_c .

25

En algunas realizaciones, el enlazador comprende una
 unidad de $-(CH)_{2n}-$, donde n es un número entero de 2-6. En
 algunas realizaciones, el enlazador incluye $-(CH_2)_n$ donde n es
 6. En algunas realizaciones, L-Z es

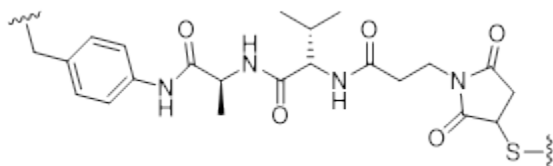


30

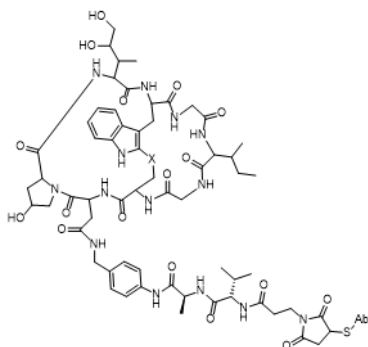
donde S es un átomo de azufre que representa el sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (por ejemplo, a partir del grupo -SH de un resto de cisteína).

5

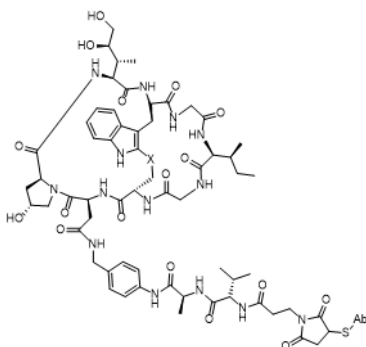
En algunas realizaciones, L-Z es



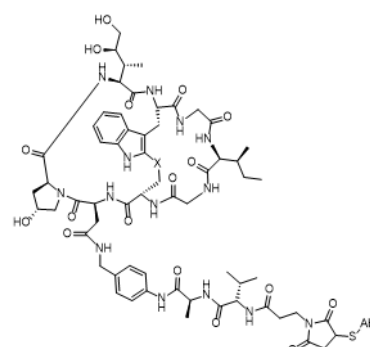
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es uno de:



(IV)



(IVA)

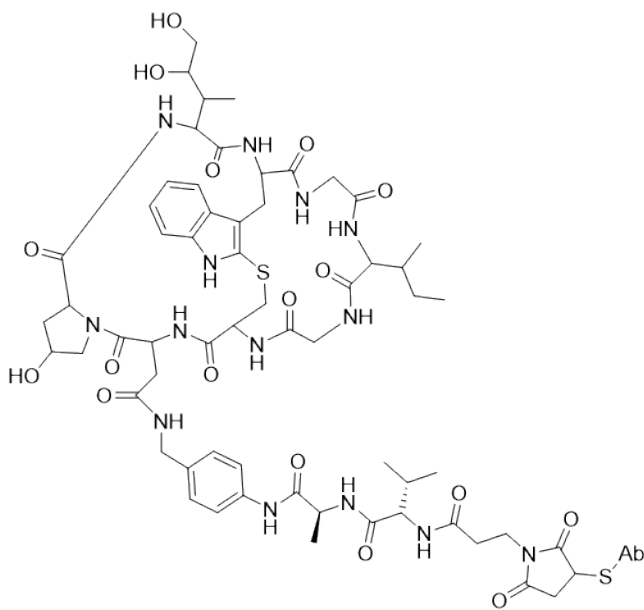


(IVB)

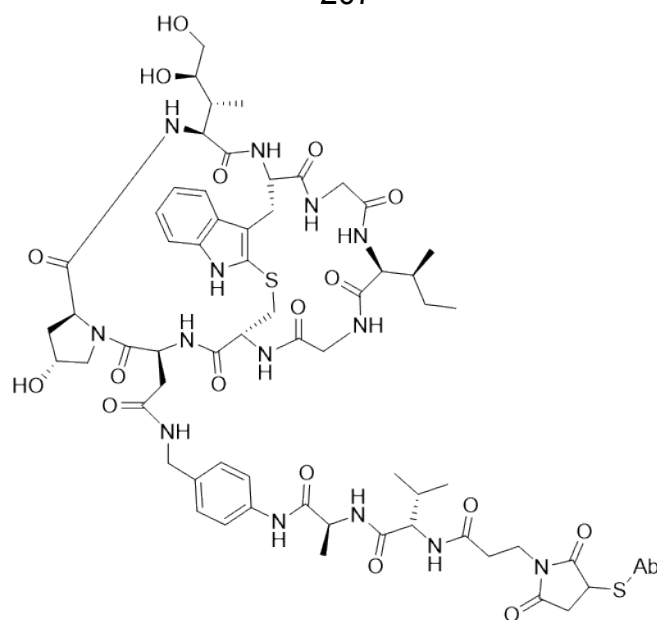
10

en donde X es -S-, -S(O)- o -SO₂-.

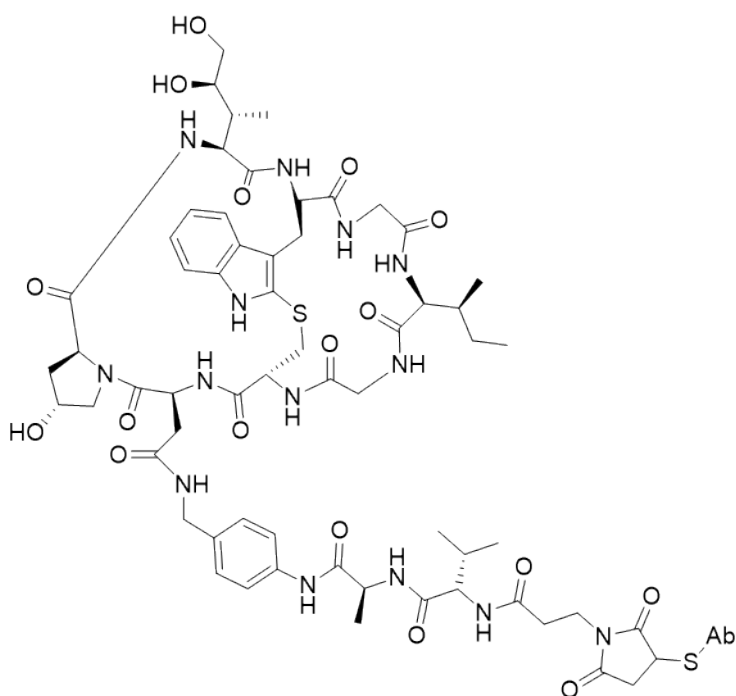
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



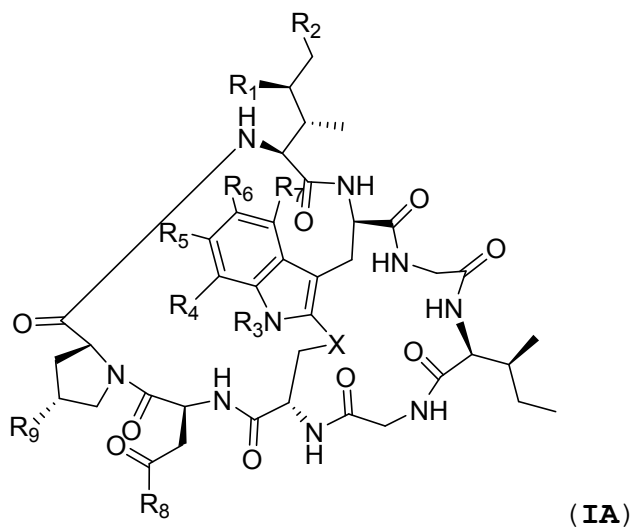
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es



En algunas realizaciones, Am está representado por la
5 fórmula (IA)



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;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

10 R_7 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

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

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

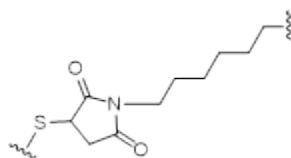
15 R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo
20 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
25 sustituido;

L es un enlazador, tal como alquilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilenio C_1-C_6), heteroalquilenio
opcionalmente sustituido (heteroalquilenio C_1-C_6), alquenilenio
opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilenio C_2-C_6),
30 heteroalquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquenilenio C_2-C_6), alquinilenio opcionalmente sustituido

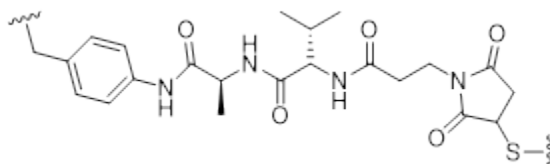
(por ejemplo, alquinileno C_2-C_6), heteroalquinileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinileno C_2-C_6), cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno
 5 opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, $-(C=O)-$, 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
 10 sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117); y

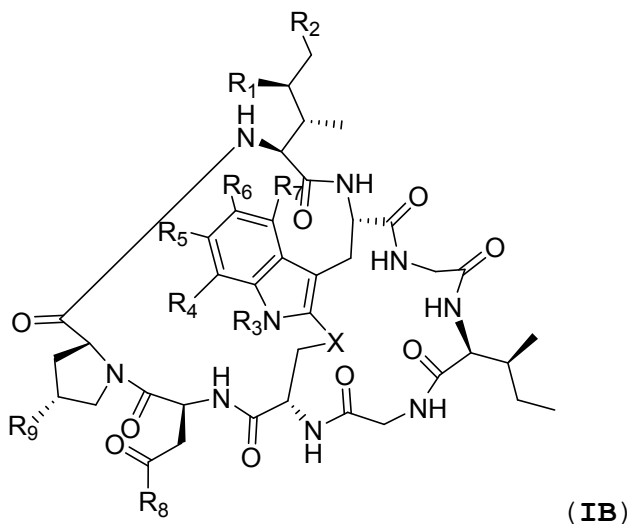
en donde Am contiene exactamente un sustituyente R_C . En algunas realizaciones, el enlazador incluye $-(CH_2)_n$ donde n es
 15 6. En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, Am-L-Z se representa por la
 20 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
5 grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

10 R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

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

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

15 R_C es -L-Z;

R_D es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_6), alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo C_2-C_6), heteroalquenilo opcionalmente
20 sustituido (por ejemplo, heteroalquenilo C_2-C_6), alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo C_2-C_6), heteroalquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinilo C_2-C_6), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
25 opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlazador, tal como alquilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilenio C_1-C_6), heteroalquilenio opcionalmente sustituido (heteroalquilenio C_1-C_6), alquenilenio
30 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilenio C_2-C_6), heteroalquenilenio opcionalmente sustituido (por ejemplo,

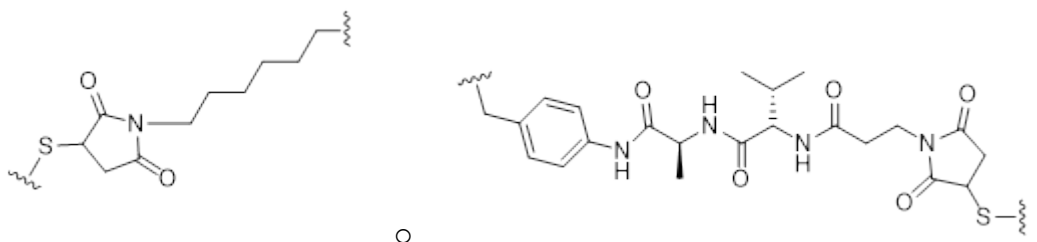
heteroalquenileno C_2-C_6), alquinileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinileno C_2-C_6), heteroalquinileno opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroalquinileno C_2-C_6), cicloalquileno opcionalmente sustituido, 5 heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido,

un dipéptido, $-(C=O)-$, un péptido o una combinación de los mismos;

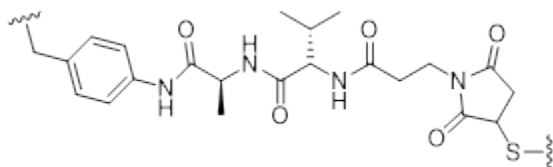
10 Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117); y

15 en donde Am contiene exactamente un sustituyente R_C .

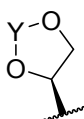
En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



20 En algunas realizaciones, L-Z es



En algunas realizaciones, 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 $-(CR_ER_{E'})-$; y

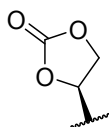
R_E y $R_{E'}$ son cada uno independientemente alquilen $C_1-C_6-R_C$, heteroalquilen C_1-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , alquilen C_2-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , heteroalquilen C_2-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , alquilen C_2-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , heteroalquilen C_2-C_6 opcionalmente sustituido- R_C , cicloalquilen opcionalmente sustituido- R_C , heterocicloalquilen opcionalmente sustituido- R_C , arilen opcionalmente sustituido- R_C o heteroarilen opcionalmente sustituido- R_C .

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (IA) o 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:



R_3 es H o R_C ;

R_4 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_5 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_6 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_7 es H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C o NHR_C ;

R_9 es H u OH;

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

en donde R_C y R_D son cada uno como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la

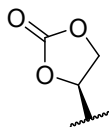
fórmula (IA) o la fórmula (IB),

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:



R_3 es H o R_C ;

cada uno de R_4 y R_5 es independientemente H, OH, OR_C , R_C u OR_D ;

10 R_6 y R_7 son cada uno H;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C o NHR_C ;

R_9 es H u OH;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente.

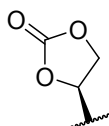
15 En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (IA) o la fórmula (IB),

en donde R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de

20 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 ;

25 R_9 es H u OH;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente. Dichos conjugados con amatoxina se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos

n.º 2016/0002298, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (IA) o la fórmula (IB),

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 es R_C ;

R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ;

R_9 es H u OH; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente. Dichos conjugados con amatoxina se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2014/0294865, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la fórmula (IA) o la fórmula (IB),

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

cada uno de R_4 y R_5 es independientemente H, OH, OR_C o R_C ;

R_8 es OH o NH_2 ;

R_9 es H u OH; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente. Dichos conjugados con amatoxina se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2015/0218220, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

fórmula **(IA)** o la fórmula **(IB)**,

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;

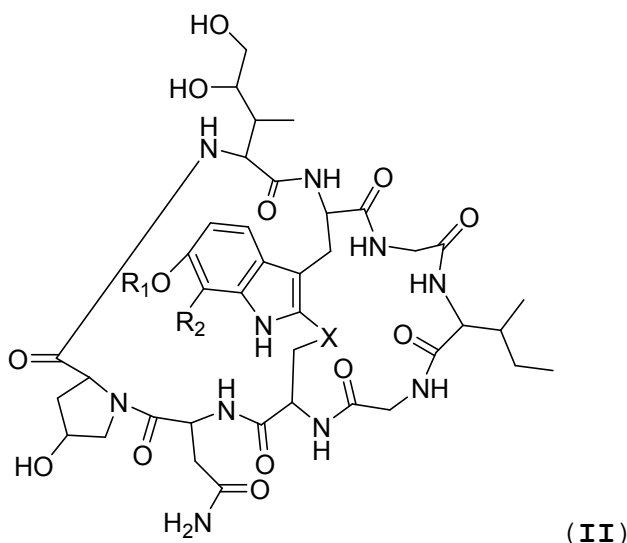
5 R_8 es OH, NH_2 , OR_C o NHR_C ;

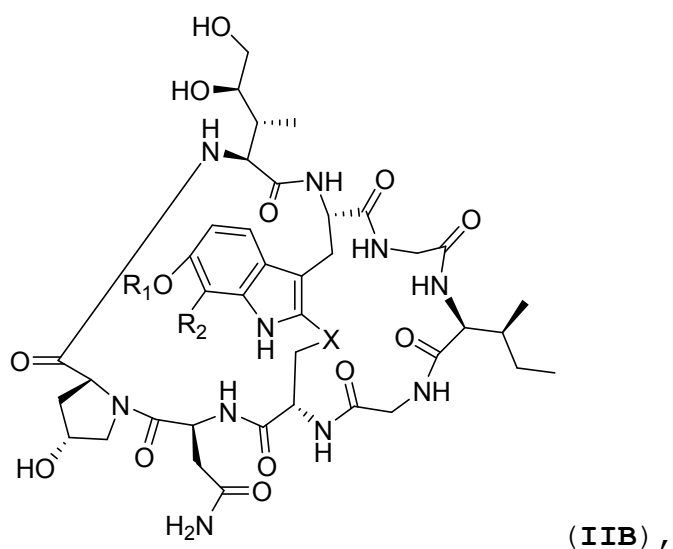
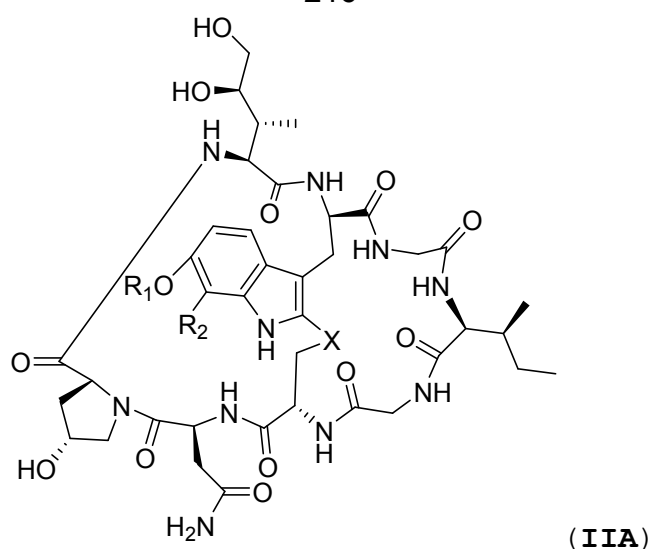
R_9 es H u OH; y

en donde R_C es como se ha definido anteriormente. Dichos
conjugados con amatoxina se describen, por ejemplo, en las
Patentes de los Estados Unidos n.º 9.233.173 y 9.399.681, así
10 como en el documento US 2016/0089450, cuyas divulgaciones se
incorporan al presente documento por referencia en su
totalidad.

Las amatoxinas adicionales que pueden usarse para su
15 conjugación a un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno
del mismo, de acuerdo con las composiciones y los métodos
descritos en el presente documento se describen, por ejemplo,
en los documentos WO 2016/142049; WO 2016/071856; y WO
2017/046658, cuyas divulgaciones se incorporan al presente
20 documento por referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, Am-L-Z está representado por la
fórmula **(II)**, la fórmula **IIA** o la fórmula **IIB**

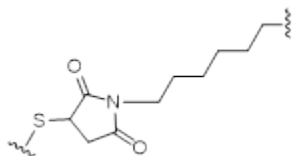




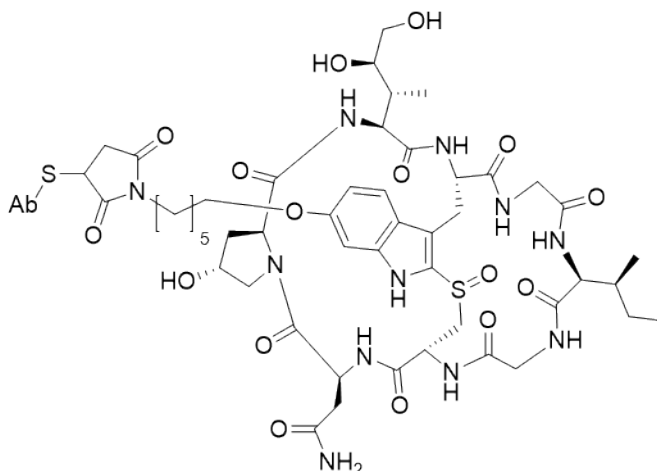
en donde X es S, SO o SO₂; R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; en donde cuando R₁ es H, R₂ es el enlazador y cuando R₂ es H, R₁ es el enlazador.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad

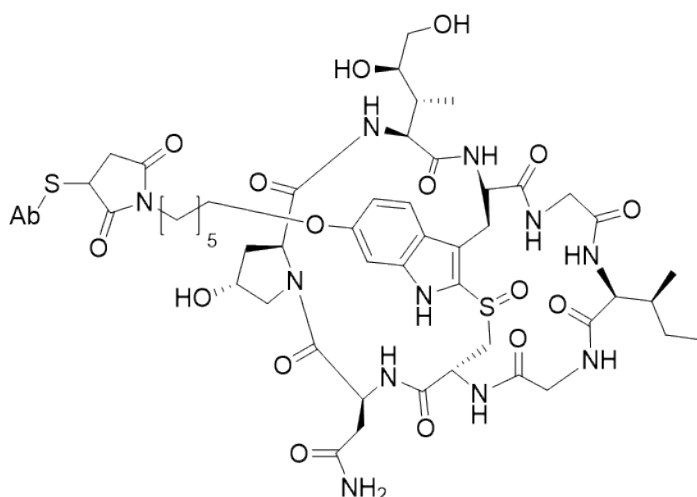
de $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, R_1 es el enlazador y R_2 es H y el enlazador y el resto químico, juntos como L-Z, es



5 En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



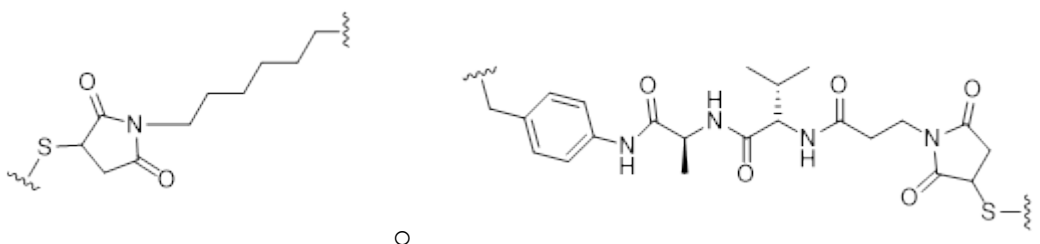
En algunas realizaciones, Am-L-Z-Ab es:



En algunas realizaciones, la citotoxina es una α -amanitina. En algunas realizaciones, la α -amanitina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la α -amanitina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la α -amanitina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R^1 - R^9) para proporcionar un conjugado de α -amanitina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, **IIB**, **IV**, **IVA** o **IVB**. En algunas

realizaciones, el enlazador está unido en la posición R¹. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R². En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R³. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁴. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁵. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁶. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁷. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁸. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁹. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es

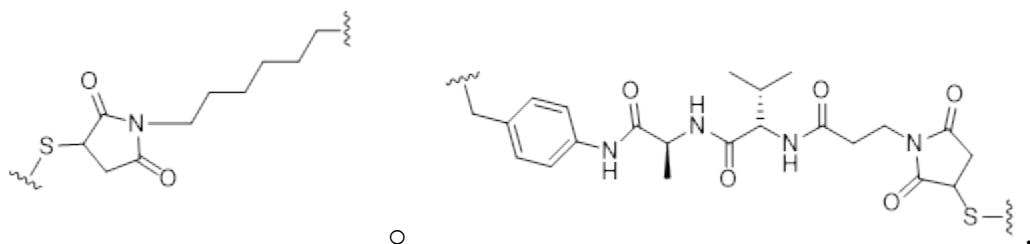


En algunas realizaciones, la citotoxina es una β -

amanitina. En algunas realizaciones, la β -amanitina es un compuesto de fórmula **I**. En algunas realizaciones, la α -amanitina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la β -amanitina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la β -amanitina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R^1 - R^9) para proporcionar un conjugado de β -amanitina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^1 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^2 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^3 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^4 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^5 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^6 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^7 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^8 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^9 . En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas

realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n-. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n-. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



5

o

En algunas realizaciones, la citotoxina es una γ -amanitina. En algunas realizaciones, la γ -amanitina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la γ -amanitina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la γ -amanitina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R¹-R⁹) para proporcionar un conjugado de γ -amanitina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R¹. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R². En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R³. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁴. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁵. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁶. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁷. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁸. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁹. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un

10

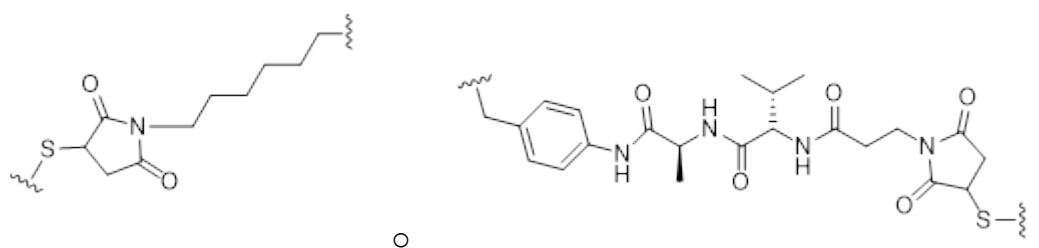
15

20

25

grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad -
 5 $((C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

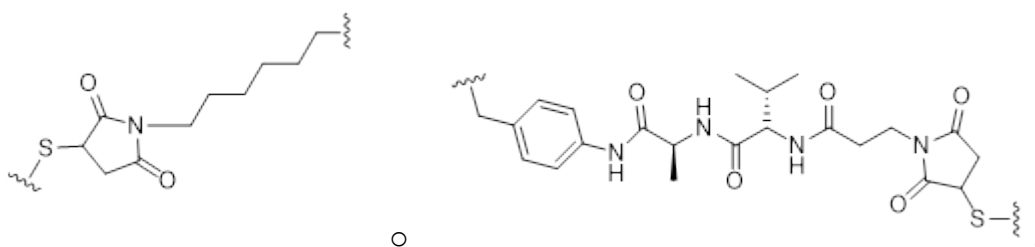
En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val- $((C=O)(CH_2)_n-$. En
 10 algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Ala-Val- $((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



En algunas realizaciones, la citotoxina es una ϵ -
 15 amanitina. En algunas realizaciones, la ϵ -amanitina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la ϵ -amanitina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la ϵ -amanitina de fórmula **III** en una cualquiera de varias
 20 posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R^1 - R^9) para proporcionar un conjugado de ϵ -amanitina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^1 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^2 . En algunas
 25 realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^3 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^4 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^5 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido

en la posición R⁶. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁷. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁸. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁹. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad -((C=O)(CH₂)_n -, en donde n es un número entero de 1-6.

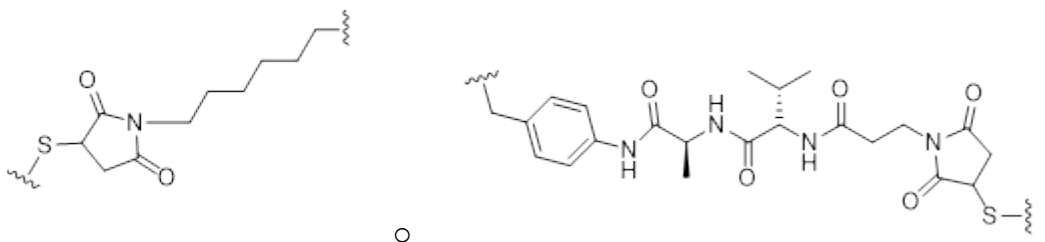
En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de -(CH₂)_n -, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n -. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n -. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



En algunas realizaciones, la citotoxina es una amanina. En algunas realizaciones, la amanina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la amanina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la amanina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R¹-R⁹) para proporcionar un conjugado de amanina-

enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^1 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^2 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^3 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^4 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^5 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^6 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^7 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^8 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^9 . En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

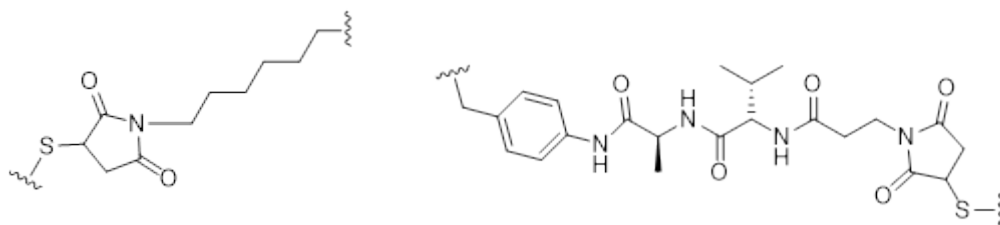
En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Ala-Val-(C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



En algunas realizaciones, la citotoxina es una amaninamida. En algunas realizaciones, la amaninamida es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la amaninamida de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la amaninamida de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R^1 - R^9) para proporcionar un conjugado de amaninamida-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^1 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^2 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^3 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^4 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^5 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^6 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^7 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^8 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^9 . En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad - $((C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas

realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n-. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n-. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



5

o

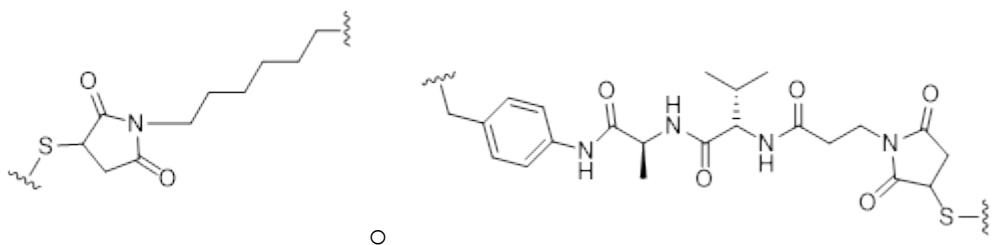
En algunas realizaciones, la citotoxina es una amanulina. En algunas realizaciones, la amanulina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la amanulina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido a la amanulina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R¹-R⁹) para proporcionar un conjugado de amanulina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R¹. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R². En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R³. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁴. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁵. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁶. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁷. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁸. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁹. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En

25

algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad $-(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_n-$, en donde n es un número entero de

5 1-6. I

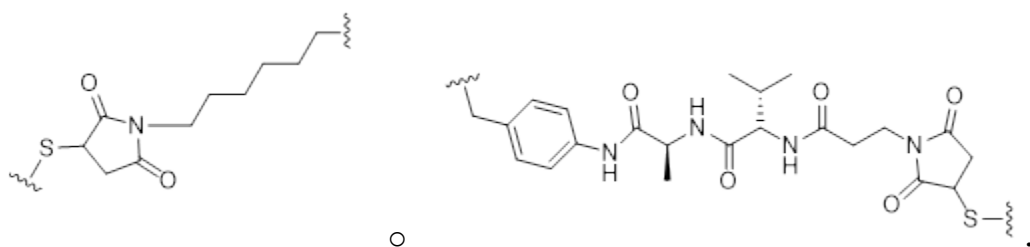
En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es $-\text{PAB-Cit-Val}-((\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-\text{PAB-Ala-Val}-((\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



En algunas realizaciones, la citotoxina es un ácido amanulínico. En algunas realizaciones, el ácido amanulínico es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, el ácido amanulínico de fórmula **III** está unido a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L. El enlazador L puede estar unido al ácido amanulínico de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R¹-R⁹) para proporcionar un conjugado de ácido amanulínico-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R¹. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R². En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R³. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁴. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R⁵. En algunas realizaciones, el enlazador está

unido en la posición R^6 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^7 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^8 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^9 . En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

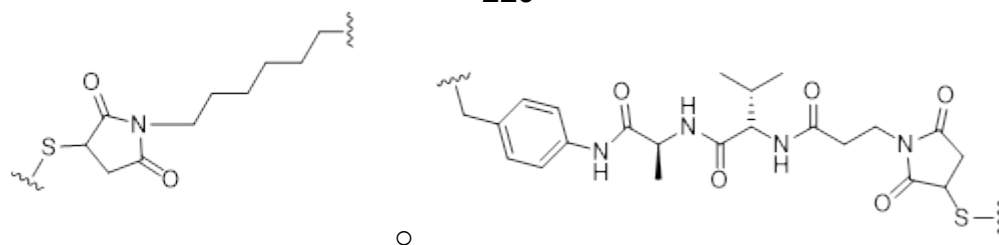
En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Ala-Val-(C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z , tomados juntos como $L-Z$, es



En algunas realizaciones, la citotoxina es una proamanulina. En algunas realizaciones, la proamanulina es un compuesto de fórmula **III**. En algunas realizaciones, la proamanulina de fórmula **III** está unida a un anticuerpo anti-CD117 a través de un enlazador L . El enlazador L puede estar unido a la proamanulina de fórmula **III** en una cualquiera de varias posiciones posibles (por ejemplo, cualquiera de R^1-R^9)

para proporcionar un conjugado de proamanulina-enlazador de fórmula **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB**. En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^1 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^2 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^3 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^4 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^5 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^6 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^7 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^8 . En algunas realizaciones, el enlazador está unido en la posición R^9 . En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad - $((C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto químico Z, tomados juntos como L-Z, es



Se describen métodos sintéticos para producir amatoxina en la Patente de los Estados Unidos n.º 9.676.702, que se incorpora al presente documento por referencia.

5

Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, para su uso con las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden conjugarse a una amatoxina, tal como α -amanitina o una variante de la misma, usando técnicas de conjugación conocidas en la técnica o descritas en el presente documento. Por ejemplo, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que reconocen y se unen a CD117 (tal como GNNK+ CD117) pueden conjugarse a una amatoxina, tal como α -amanitina o una variante de la misma, como se describe en el documento US 2015/0218220, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia ya que se refiere, por ejemplo, a amatoxinas, tales como α -amanitina y variantes de las mismas, así como enlazadores covalentes que pueden usarse para la conjugación covalente.

20

Los conjugados de anticuerpo-fármaco ejemplares útiles en conjunción con los métodos descritos en el presente documento pueden formarse mediante la reacción de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, con una amatoxina que se conjuga a un enlazador que contiene un sustituyente adecuado para su reacción con un resto reactivo en el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Las amatoxinas que se conjugan a un enlazador que contiene un sustituyente adecuado

25

para su reacción con un resto reactivo en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, descrito en el presente documento, incluyen, sin limitación, 7'C-(4-(6-(maleimido)hexanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(6-(maleimido)hexanamido)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-(maleimido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(3-carboxipropanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(2-bromoacetamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(3-(piridin-2-ildisulfanil)propanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(4-(maleimido)butanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(maleimido)acetil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(3-(maleimido)propanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(4-(maleimido)butanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(3-((6-(maleimido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(3-((6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(3-((4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)metil)pirrolidin-1-

- il)-amatoxina; 7'C-(3-((6-((4-
(maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)metil)pirr
olidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-(2-
(aminooxi)acetamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)-
5 amatoxina; 7'C-(4-(2-(4-(2-
(aminooxi)acetamido)butanamido)etil)piperidin-1-il)-
amatoxina; 7'C-(4-(4-(2-
(aminooxi)acetamido)butanoil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-
(4-(6-(2-(aminooxi)acetamido)hexanoil)piperazin-1-il)-
10 amatoxina; 7'C-((4-(6-(maleimido)hexanamido)piperidin-1-
il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-
(maleimido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina;
7'C-((4-(6-(maleimido)hexanoil)piperazin-1-il)metil)-
amatoxina; (R)-7'C-((3-((6-
15 (maleimido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina;
(S)-7'C-((3-((6-(maleimido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-
il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-(6-
(maleimido)hexanamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-
amatoxina; 7'C-((4-(2-(4-
20 ((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)etil)piperidin-1-
il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-(4-
((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)pipe
ridin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-
(maleimido)hexanamido)etil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina;
25 7'C-((4-(2-(6-(6-
(maleimido)hexanamido)hexanamido)etil)piperazin-1-il)metil)-
amatoxina; 7'C-((4-(2-(4-
((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)etil)piperazin-1-
il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-(4-
30 ((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)pipe
razin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(6-

- (maleimido)hexanamido)hexanamido)-S-metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanamido)-R-metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((4-
- 5 ((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)-S-metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)-R-metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(3-carboxipropanamido)etil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(maleimido)acetil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(3-(maleimido)propanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(4-(maleimido)butanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(2-(maleimido)acetamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(4-(maleimido)butanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(maleimido)hexanamido)metil)azetidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-(2-(6-(maleimido)hexanamido)etil)azetidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)metil)azetidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-(2-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)etil)azetidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((3-(2-(6-(4-
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

- ((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)azetididin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((2-(6-(maleimido)-N-metilhexanamido)etil)(metil)amino)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(6-(maleimido)-N-metilhexanamido)butil)(metil)amino)metil)-amatoxina; 7'C-((2-(2-(6-(maleimido)hexanamido)etil)aziridin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((2-(2-(6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)etil)aziridin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(6-(6-(2-(aminooxi)acetamido)hexanamido)hexanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(1-(aminooxi)-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecan-17-oil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(2-(aminooxi)acetamido)acetil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(3-(2-(aminooxi)acetamido)propanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(4-(2-(aminooxi)acetamido)butanoil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(6-(2-(aminooxi)acetamido)hexanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(2-(2-(aminooxi)acetamido)acetamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(4-(2-(aminooxi)acetamido)butanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(20-(aminooxi)-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazaicosil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((2-(6-(2-(aminooxi)acetamido)-N-metilhexanamido)etil)(metil)amino)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(6-(2-(aminooxi)acetamido)-N-metilhexanamido)butil)(metil)amino)metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)metil)pirrolidin-1-il)-S-metil)-amatoxina; 7'C-((3-((6-(4-

((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexanamido)-R-

metil)pirrolidin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-(2-(2-

bromoacetamido)etil)piperazin-1-il)metil)-amatoxina; 7'C-((4-

(2-(2-bromoacetamido)etil)piperidin-1-il)metil)-amatoxina;

5 7'C-((4-(2-(3-(piridin-2-

ildisulfanil)propanamido)etil)piperidin-1-il)metil)-

amatoxina; 6'O-(6-(6-(maleimido)hexanamido)hexil)-amatoxina;

6'O-(5-(4-((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)pentil)-

amatoxina; 6'O-(2-((6-(maleimido)hexil)oxi)-2-oxoetil)-

10 amatoxina; 6'O-((6-(maleimido)hexil)carbamoil)-amatoxina;

6'O-((6-(4-

((maleimido)metil)ciclohexanocarboxamido)hexil)carbamoil)-

amatoxina; 6'O-(6-(2-bromoacetamido)hexil)-amatoxina; 7'C-(4-

(6-(azido)hexanamido)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(hex-

15 5-inoilamino)piperidin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-(2-(6-

(maleimido)hexanamido)etil)piperazin-1-il)-amatoxina; 7'C-(4-

(2-(6-(6-(maleimido)hexanamido)hexanamido)etil)piperazin-1-

il)-amatoxina; 6'O-(6-(6-(11,12-dideshidro-5,6-dihidro-

dibenz[b,f]azocin-5-il)-6-oxohexanamido)hexil)-amatoxina;

20 6'O-(6-(hex-5-inoilamino)hexil)-amatoxina; 6'O-(6-(2-

(aminoxil)acetilamido)hexil)-amatoxina; 6'O-((6-

aminoxil)hexil)-amatoxina; y 6'O-(6-(2-iodoacetamido)hexil)-

amatoxina. Los enlazadores anteriores, entre otros útiles en

conjunción con las composiciones y métodos descritos en el

25 presente documento, se describen, por ejemplo, en la

Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos

n.º 2015/0218220, cuya divulgación se incorpora al presente

documento por referencia en su totalidad.

30 Las citotoxinas adicionales que pueden conjugarse a

anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos,

que reconocen y se unen a CD117 (tal como GNNK+ CD117) para su uso en el tratamiento directo de un cáncer, una afección autoinmunitaria o para condicionar a un paciente (por ejemplo, un paciente humano) en la preparación para una terapia de

5 trasplante de células madre hematopoyéticas incluyen, sin limitación, 5-etiniluracilo, abiraterona, acilfulveno, adecipenol, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambamustina, amidox, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida,

10 inhibidores de la angiogénesis, antarelix, proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante, antiandrógeno, carcinoma de próstata, antiestrógenos, antineoplaston, oligonucleótidos antisentido, afidicolina glicinato, moduladores génicos de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, ácido apurínico,

15 asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azasetron, azatoxina, azatirosina, derivados de baccatina III, balanol, batimastat, antagonistas de BCR/ABL, benzoclorinas, benzoilestaurosporina, derivados de beta lactama, beta-aletina, betaclamicina B, ácido

20 betulínico, inhibidores de bFGF, bicalutamida, bisantreno, bisaziridinilespermina, bisnafida, bistrateno A, bizelesina, breflato, bleomicina A2, bleomicina B2, bropirimina, budotitano, butionina sulfoximina, calcipotriol, calfostina C, derivados de camptotecina (por ejemplo, 10-hidroxi-

25 camptotecina), capecitabina, carboxamida-amino-triazol, carboxiamidotriazol, carzelesina, inhibidores de caseína cinasa, castanospermina, cecropina B, cetorelix, clorinas, cloroquinoxalina sulfonamida, cicaprost, cis-porfirina, cladribina, clomifeno y análogos del mismo, clotrimazol,

30 colismidina A, colismicina B, combretastatina A4, análogos de combretastatina, conagenina, crambescidina 816, crisnatol,

criptoficina 8, derivados de criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinonas, cicloplatam, cipemicina, ocfosfato de citarabina, factor citolítico, citostatina, dacliximab, decitabina, deshidrodidemnina B, 2'desoxicoformicina (DCF),

5 deslorelina, dexifosfamida, dexrazoxano, dexverapamilo, diazicuona, didemnina B, didox, dietilnorespermina, dihidro-5-azacitidina, dihidrotaxol, dioxamicina, difenil espiromustina, discodermolida, docosanol, dolasetrón, doxifluridina, droloxifeno, dronabinol, duocarmicina SA, ebselen, ecomustina,

10 edelfosina, edrecolomab, eflornitina, elemeno, emitefur, epotilonas, epitilonas, epristerida, estramustina y análogos de la misma, etopósido, etopósido 4'-fosfato (también denominado como etopofos), exemestano, fadrozol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, flavopiridol,

15 flezelastina, fluasterona, fludarabina, fluorodaunorrunicina clorhidrato, forfenimex, formestano, fostriecina, fotemustina, gadolinio texafirina, nitrato de galio, galocitabina, ganirelix, inhibidores de gelatinasa, gemcitabina, inhibidores de glutatión, hepsulfam, homoharringtonina (HHT), hipericina,

20 ácido ibandrónico, idoxifeno, idramantona, ilmofosina, ilomastat, imidazoacridonas, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes, iobenguano, yodoxorrubicina, ipomeanol, irinotecán, iroplact, irsogladina, isobengazol, jasplakinolida, kahalalida F, lamelarina-N triacetato,

25 lanreotida, leinamicina, lenograstim, sulfato de lentinano, leptolstatina, letrozol, compuestos de platino lipófilos, lisoclinamida 7, lobaplatino, lometrexol, lonidamina, losoxantrona, loxoribina, lurtotecán, lutecio texafirina, lisofilina, masoprocol, maspina, inhibidores de

30 metaloproteínasa de matriz, menogaril, rnerbarona, meterelina, metioninasa, metoclopramida, inhibidor de MIF, ifepristona,

miltefosina, mirimostim, mitracina, mitoguazona, mitolactol,
 mitomicina y análogos de la misma, mitonafida, mitoxantrona,
 mofaroteno, molgramostim, micaperóxido B, miriaporona, N-
 acetildinalina, benzamidas N-sustituidas, nafarelina,
 5 nagrestip, napavina, nafterpina, nartograstim, nedaplatino,
 nemorrubicina, ácido neridrónico, nilutamida, nisamicina,
 nitrulina, octreotida, okicenona, onapristona, ondansetron,
 oracina, ormaplatino, oxaliplatino, oxaunomicina, paclitaxel y
 análogos del mismo, palauamina, palmitoilrizoxina, ácido
 10 pamidrónico, panaxitriol, panomifeno, parabactina,
 pazeliptina, pegaspargasa, peldesina, polisulfato sódico de
 pentosano, pentostatina, pentrozol, perflubron, perfosfamida,
 fenazinomicina, picibanil, pirarrubicina, piritrexim,
 podofilotoxina, porfiromicina, inhibidores de fosforilasa de
 15 nucleósido de purina, raltitrexed, rizoxina, rogletimida,
 rohitukina, rubiginona B1, ruboxil, safingol, saintopina,
 sarcofitol A, sargramostim, sobuzoxano, sonermina, ácido
 esparfósico, espicamicina D, espiromustina, estipiamida,
 sulfinosina, talimustina, tegafur, temozolomida, tenipósido,
 20 taliblastina, tiocoralina, tirapazamina, topotecán,
 topsentina, triciribina, trimetrexato, veramina, vinorelbina,
 vinxaltina, vorozol, zeniplatino y zilascorb, entre otros.

Enlazadores para conjugación química

25

Puede usarse una variedad de enlazadores para conjugar
 anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, como se describe
 en el presente documento (por ejemplo, los anticuerpos o los
 fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que reconocen y
 30 se unen a CD117 (tal como GNNK+ CD117) con una molécula
 citotóxica.

El término "enlazador", como se usa en el presente documento, significa un resto químico divalente que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos que se une covalentemente un anticuerpo o fragmento del mismo (Ab) a un resto de fármaco (D) para formar conjugados de anticuerpo-fármaco de la presente divulgación (ADC; Ab-Z-L-D, donde D es una citotoxina). Los enlazadores adecuados tienen dos extremos reactivos, uno para conjugación a un anticuerpo y el otro para conjugación a una citotoxina. El extremo reactivo de conjugación al anticuerpo del enlazador (resto enlazador, Z) es normalmente un sitio que es capaz de conjugarse al anticuerpo a través de un grupo tiol de cisteína o amina de lisina en el anticuerpo y por lo tanto, es normalmente un grupo reactivo con tiol, tal como un doble enlace (como en la maleimida) o un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo o un grupo R-sulfanilo o un grupo reactivo con amina, tal como un grupo carboxilo; aunque el extremo reactivo de conjugación al anticuerpo del enlazador normalmente se encuentra en un sitio que es capaz de conjugarse a la citotoxina mediante la formación de un enlace de amida con un grupo básico de amina o carboxilo en la citotoxina y por tanto, es normalmente un grupo carboxilo o básico de amina. Cuando se usa el término "enlazador" a la hora de describir el enlazador en forma conjugada, uno o ambos de los extremos reactivos estarán ausentes (tal como el resto reactivo Z, habiéndose convertido en el resto químico Z) o incompletos (tal como siendo únicamente el carbonilo del ácido carboxílico) debido a la formación de los enlaces entre el enlazador y/o el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Dichas reacciones de conjugación se describen adicionalmente a continuación en el presente documento.

En algunas realizaciones, el enlazador es escindible en condiciones intracelulares, de tal forma que la escisión del enlazador libera la unidad de fármaco del anticuerpo en el ambiente intracelular. En otras realizaciones más, la unidad de enlazador no es escindible y el fármaco se libera, por ejemplo, mediante degradación de anticuerpos. Los enlazadores útiles para los presentes ADC son preferentemente estables en el ambiente extracelular, impiden la agregación de las moléculas de ADC y mantienen al ADC libremente soluble en medio acuoso y en un estado monomérico. Antes de su transporte o suministro a una célula, el ADC es preferentemente estable y permanece intacto, es decir, el anticuerpo permanece unido al resto de fármaco. Los enlazadores son estables fuera de la célula diana y pueden escindirse a una determinada velocidad eficaz dentro de la célula. Un enlazador eficaz: (i) mantendrá las propiedades de unión específicas del anticuerpo; (ii) permitirá el suministro intracelular del conjugado o resto de fármaco; (iii) permanecerá estable e intacto, es decir, no escindido, hasta que el conjugado se haya suministrado o transportado a su sitio diana; y (iv) mantendrá un efecto citotóxico de eliminación de células o un efecto citostático del resto citotóxico. La estabilidad del ADC puede medirse mediante técnicas analíticas convencionales, tales como espectroscopía de masas, HPLC y la técnica de separación/análisis de CL/EM. La unión covalente del anticuerpo y el resto de fármaco requiere que el enlazador tenga dos grupos funcionales reactivos, es decir, bivalencia en un sentido reactivo. Los reactivos enlazadores bivalentes que son útiles para unir dos o más restos funcionales o biológicamente activos, tales como péptidos, ácidos nucleicos, fármacos, toxinas, anticuerpos, haptenos y grupos indicadores son

conocidos y se han descrito métodos para sus respectivos conjugados (Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: Nueva York, pág. 234-242).

5 Los enlazadores incluyen aquellos que pueden escindirse, por ejemplo, mediante hidrólisis enzimática, fotólisis, hidrólisis en condiciones ácidas, hidrólisis en condiciones básicas, oxidación, reducción de disulfuro, escisión nucleófila o escisión organometálica (véase, por ejemplo,
10 Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia, ya que se refiere a enlazadores adecuados para conjugación covalente).

15 Los enlazadores hidrolizables en condiciones ácidas incluyen, por ejemplo, hidrazonas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas, amidas cis-aconíticas, ortoésteres, acetales, cetales y similares. (Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.122.368; 5.824.805;
20 5.622.929; Dubowchik y Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad ya que se refieren a enlazadores adecuados para conjugación covalente. Dichos enlazadores son
25 relativamente estables en condiciones de pH neutro, tales como las de la sangre, pero son inestables a un pH inferior a 5,5 o 5,0, el pH aproximado del lisosoma.

 Los enlazadores escindibles en condiciones reductoras
30 incluyen, por ejemplo, un disulfuro. En la técnica se conoce una diversidad de enlazadores disulfuro, incluyendo, por

ejemplo, aquellos que pueden formarse usando SATA (N-succinimidil-S-acetiltioacetato), SPDP (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridiltio)butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarbonil-alfa-
5 metil-alfa-(2-piridil-ditio)tolueno), SPDB y SMPT (véase, por ejemplo, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., en Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. Véase también la Patente de los Estados Unidos
10 n.º 4.880.935, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad ya que se refieren a enlazadores adecuados para conjugación covalente.

Los enlazadores adicionales adecuados para la síntesis de
15 conjugados de fármaco-anticuerpo como se describen en el presente documento incluyen aquellos capaces de liberar una citotoxina mediante un proceso de eliminación 1,6 (un grupo de "auto-inmolación"), tal como alcohol *p*-aminobencílico (PABC), *p*-aminobencilo (PAB), ácido 6-maleimidohexanoico, carbonatos
20 sensibles al pH y otros reactivos descritos en Jain et al., Pharm. Res. 32:3526-3540, 2015, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo
25 de auto-inmolación, tal como los PAB o PABC (para-aminobenciloxicarbonilo) anteriormente mencionados, que se divulgan en, por ejemplo, Carl et al., J. Med. Chem. (1981) 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644; documentos US 6214345; US20030130189; US20030096743;
30 US6759509; US20040052793; US6218519; US6835807; US6268488; US20040018194; W098/13059; US20040052793; US6677435;

US5621002; US20040121940; W02004/032828). Otros restos químicos de este tipo capaces de este proceso ("enlazadores de auto-inmolación") incluyen metilen carbamatos y grupos heteroarilo, tales como aminotiazoles, aminoimidazoles, aminopirimidinas y similares. Se divulgan enlazadores que contienen dichos grupos de autoinmolación heterocíclicos en, por ejemplo, las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 20160303254 y 20150079114 y la Patente de los Estados Unidos n.º 7.754.681; Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237; US 2005/0256030; de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830; y el documento US 7223837.

Los enlazadores susceptibles a la hidrólisis enzimática pueden ser, por ejemplo, un enlazador que contiene péptidos que se escinde por una enzima peptidasa o proteasa intracelular, incluyendo, pero sin limitación, una proteasa lisosómica o endosómica. Una ventaja del uso de la escisión proteolítica intracelular del agente terapéutico es que el agente normalmente se atenúa cuando se conjuga y la estabilidad en suero de los conjugados es normalmente elevada. En algunas realizaciones, el enlazador peptídico es de al menos dos aminoácidos de longitud o de al menos tres aminoácidos de longitud. Los enlazadores de aminoácidos ejemplares incluyen un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un pentapéptido. Los ejemplos de péptidos adecuados incluyen aquellos que contienen aminoácidos tales como valina, alanina, citrulina (Cit), fenilalanina, lisina, leucina y glicina. Los restos de aminoácidos que comprenden un componente enlazador de aminoácidos incluyen aquellos de origen natural, así como aminoácidos menores y análogos de aminoácidos de origen no natural, tales como citrulina. Los dipéptidos ejemplares

incluyen valina-citrulina (vc o val-cit) y alanina-fenilalanina (af o ala-phe). Los tripéptidos ejemplares incluyen glicina-valina-citrulina (gly-val-cit) y glicina-glicina-glicina (gly-gly-gly). En algunas realizaciones, el

5 enlazador incluye un dipéptido, tal como Val-Cit, Ala-Val o Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Phe-Arg o Trp-Cit. Se divulgan enlazadores que contienen dipéptidos tales como Val-Cit o Phe-Lys en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.214.345, cuya divulgación se incorpora

10 al presente documento por referencia en su totalidad ya que se refiere a enlazadores adecuados para conjugación covalente. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, se usa un dipéptido en combinación con un enlazador de auto-

15 inmolación.

Los enlazadores adecuados para su uso en el presente documento incluyen uno o más grupos seleccionados entre alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , alquenilenos C_2-C_6 ,

20 heteroalquenilenos C_2-C_6 , alquinilenos C_2-C_6 , heteroalquinilenos C_2-C_6 , cicloalquilenos C_3-C_6 , heterocicloalquilenos, arilenos, heteroarilenos y combinaciones de los mismos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no

limitantes de dichos grupos incluyen unidades $(CH_2)_n$, $(CH_2CH_2O)_n$

25 y $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6, seleccionado independientemente para cada ocasión.

En algunas realizaciones, el enlazador puede incluir uno o más de una hidrazina, un disulfuro, un tioéter, un dipéptido,

30 un grupo *p*-aminobencilo (PAB), un grupo de auto-inmolación heterocíclico, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un

heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo, $-(C=O)-$ o grupo $-(CH_2CH_2O)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6. Un experto en la materia reconocerá que pueden estar presentes uno o más de los grupos listados en forma de una especie bivalente (dirradical), por ejemplo, alquilenos C_1-C_6 y similares.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo p-aminobencilo (PAB). En una realización, el grupo p-aminobencilo está dispuesto entre el fármaco citotóxico y un sitio de escisión por proteasas en el enlazador. En una realización, el grupo p-aminobencilo forma parte de una unidad de p-aminobenciloxicarbonilo. En una realización, el grupo p-aminobencilo forma parte de una unidad de p-aminobencilamido.

En algunas realizaciones, el enlazador comprende PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB o Ala-PAB.

En algunas realizaciones, el enlazador comprende una combinación de uno o más de un péptido, oligosacárido, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$, PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB o Ala-PAB.

En algunas realizaciones, el enlazador comprende una unidad $-(C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6.

En algunas realizaciones, el enlazador comprende una
5 unidad $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 2 a 6.

Los enlazadores que pueden usarse para conjugar un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, a un agente citotóxico incluyen aquellos que están unidos
10 covalentemente al agente citotóxico en un extremo del enlazador y, en el otro extremo del enlazador, contienen un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo en el anticuerpo o el fragmento de unión
15 a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117). Los sustituyentes reactivos que pueden estar presentes en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (tal como GNNK+ CD117) incluyen, sin limitación, restos hidroxilo de restos de serina, treonina y tirosina;
20 restos amino de restos de lisina; restos carboxilo de restos de ácido aspártico y ácido glutámico; y restos tiol de restos de cisteína, así como restos propargilo, azido, haloarilo (por ejemplo, fluoroarilo), haloheteroarilo (por ejemplo, fluoroheteroarilo), haloalquilo y haloheteroalquilo de
25 aminoácidos de origen no natural.

Los ejemplos de enlazadores útiles para la síntesis de conjugados de fármaco-anticuerpo incluyen aquellos que contienen electrófilos, tales como aceptores de Michael (por
30 ejemplo, maleimidas), ésteres activados, compuestos carbonilo con deficiencia de electrones y aldehídos, entre otros,

adecuados para su reacción con sustituyentes nucleófilos presentes en los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, tales como restos amina y tiol. Por ejemplo, los enlazadores adecuados para la síntesis de conjugados de fármaco-anticuerpo incluyen, sin limitación, succinimidil 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-L-carboxilato (SMCC), yodoacetato de N-succinimidilo (SIA), sulfo-SMCC, éster de *m*-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimidilo (MBS), sulfo-MBS y yodoacetato de succinimidilo, entre otros descritos en, por ejemplo, Liu et al., 18:690-697, 1979, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia ya que se refiere a enlazadores para conjugación química. Los enlazadores adicionales incluyen los enlazadores de maleimidocaproílo no escindibles, que son particularmente útiles para la conjugación de agentes disruptores de microtúbulos, tales como auristatinas, se describen por Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia ya que se refiere a enlazadores para conjugación química.

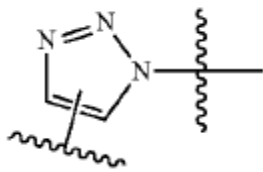
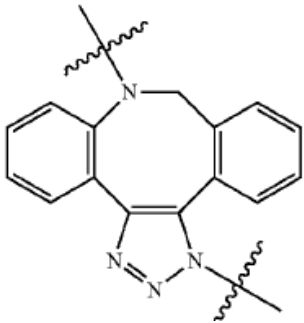
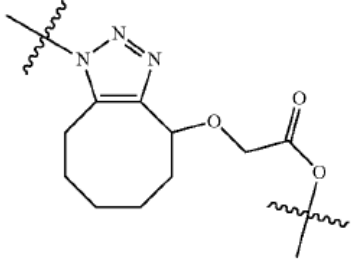
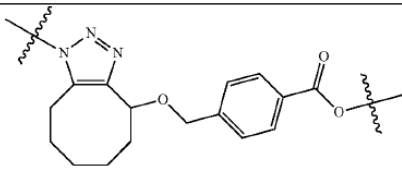
20

Un experto en la materia reconocerá que uno cualquiera o más de los grupos químicos, los restos y las características divulgadas en el presente documento pueden combinarse de múltiples maneras para formar enlazadores útiles para la conjugación de anticuerpos y citotoxinas divulgados en el presente documento. Los enlazadores adicionales útiles junto con las composiciones y métodos descritos en el presente documento, se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2015/0218220, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

30

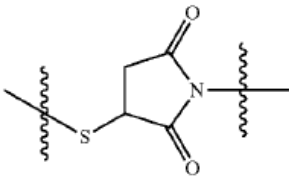
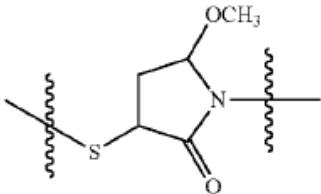
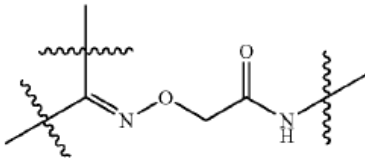
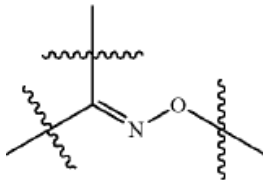
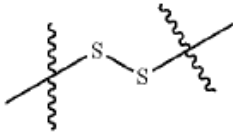
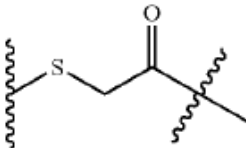
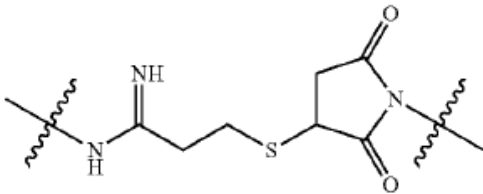
Los enlazadores útiles junto con el anticuerpo-fármaco descrito en el presente documento incluyen, sin limitación, enlazadores que contienen restos químicos formados mediante reacciones de acoplamiento como se representan en la tabla 3, a continuación. Las líneas curvadas indican puntos de unión al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno y la molécula citotóxica, respectivamente.

Tabla 3. Restos químicos Z ejemplares formados mediante reacciones de acoplamiento en la formación del anticuerpo-fármaco

Reacciones de acoplamiento ejemplares	Resto químico Z formado mediante reacciones de acoplamiento
Cicloadición [3+2]	
Cicloadición [3+2]	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	

Reacciones de acoplamiento ejemplares	Resto químico Z formado mediante reacciones de acoplamiento
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	

Reacciones de acoplamiento ejemplares	Resto químico Z formado mediante reacciones de acoplamiento
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2], Esterificación	
Cicloadición [3+2]	

Reacciones de acoplamiento ejemplares	Resto químico Z formado mediante reacciones de acoplamiento
Adición de Michael	
Adición de Michael	
Condensación de imina, Amidación	
Condensación de imina	
Formación de disulfuro	
Alquilación de tiol	
Condensación, Adición de Michael	

Un experto en la materia reconocerá que un sustituyente reactivo Z unido al enlazador y un sustituyente reactivo en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, se engarzan en la reacción de acoplamiento covalente para producir el resto químico Z y reconocerá el sustituyente reactivo Z.

Por lo tanto, los conjugados de anticuerpo-fármaco útiles en conjunción con los métodos descritos en el presente documento pueden formarse mediante la reacción de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, con un enlazador o conjugado de citotoxina-enlazador, como se describe en el presente documento, incluyendo el enlazador o el conjugado de citotoxina-enlazador un sustituyente reactivo Z, adecuado para su reacción con un sustituyente reactivo en el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar el resto químico Z.

Como se representa en la tabla 3, los ejemplos de sustituyentes adecuadamente reactivos en el enlazador y el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo incluyen un par de nucleófilo/electrófilo (por ejemplo, un par de tiol/haloalquilo, un par de amina/carbonilo o un par de tiol/carbonilo α,β -insaturado y similares), un par de dieno/dienófilo (por ejemplo, un par de azida/alquino o un par de dieno/carbonilo α,β -insaturado, entre otros) y similares. Las reacciones de acoplamiento entre los sustituyentes reactivos para formar el resto químico Z incluyen, sin limitación, alquilación de tiol, alquilación de hidroxilo, alquilación de amina, condensación de amina o hidroxilamina, formación de hidrazina, amidación, esterificación, formación de disulfuro, cicloadición (por ejemplo, cicloadición de Diels-Alder [4+2], cicloadición de Huisgen [3+2], entre otras), sustitución nucleófila aromática, sustitución electrófila aromática y otras modalidades reactivas conocidas en la técnica o descritas en el presente documento. Preferentemente, el enlazador contiene un grupo funcional electrófilo para su reacción con un grupo funcional nucleófilo en el anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno del mismo.

Los sustituyentes reactivos que pueden estar presentes en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como se divulgan en el presente documento incluyen, sin limitación, grupos nucleófilos, tales como (i) grupos amina N-terminales, (ii) grupos amina de cadena lateral, por ejemplo lisina, (iii) grupos tiol de cadena lateral, por ejemplo cisteína y (iv) grupos amino o hidroxilo de azúcar en los que el anticuerpo está glucosilado. Los sustituyentes reactivos que pueden estar presentes en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como se divulgan en el presente documento incluyen, sin limitación, restos hidroxilo de restos de serina, treonina y tirosina; restos amino de restos de lisina; restos carboxilo de restos de ácido aspártico y ácido glutámico; y restos tiol de restos de cisteína, así como propargilo, azido, haloarilo (por ejemplo, fluoroarilo), haloheteroarilo (por ejemplo, fluoroheteroarilo), restos haloalquilo y haloheteroalquilo de aminoácidos de origen no natural. En algunas realizaciones, los sustituyentes reactivos presentes en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo como se divulgan en el presente documento incluyen, restos amina o tiol. Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercadena reducibles, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para su conjugación con reactivos enlazadores mediante tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (ditiotreitól). Por tanto, cada puente de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Los grupos nucleófilos adicionales pueden introducirse en anticuerpos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), dando como resultado

la conversión de una amina en un tiol. Los grupos tiol reactivos pueden introducirse en el anticuerpo (o fragmento del mismo) introduciendo uno, dos, tres, cuatro o más restos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más restos de aminoácido de cisteína no nativos). La Patente de los Estados Unidos n.º 7.521.541 enseña la modificación por ingeniería genética de anticuerpos mediante la introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.

En algunas realizaciones, el resto reactivo Z unido al enlazador es un grupo nucleófilo que es reactivo con un grupo electrófilo presente en un anticuerpo. Los grupos electrófilos de un anticuerpo útiles incluyen, pero sin limitación, grupos carbonilo de aldehídos y cetonas. El heteroátomo de un grupo nucleófilo puede reaccionar con un grupo electrófilo en un anticuerpo y formar un enlace covalente al anticuerpo. Los grupos nucleófilos útiles incluyen, pero sin limitación, hidrazida, oxima, amino, hidroxilo, hidrazina, tiosemicarbazona, hidrazina carboxilato y arilhidrazida.

20

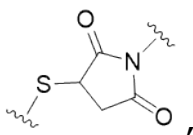
En algunas realizaciones, Z es el producto de una reacción entre sustituyentes nucleófilos reactivos presentes en los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, tales como restos amina y tiol y un sustituyente electrófilo reactivo Z. Por ejemplo, Z puede ser un aceptor de Michael (por ejemplo, maleimida), éster activado, compuesto de carbonilo con deficiencia de electrones o un aldehído, entre otros.

En algunas realizaciones, el ADC comprende un anticuerpo anti-CD117 conjugado a una amatoxina de cualquiera de las fórmulas **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA** o **IIB** como se divulga en el presente

documento por medio de un enlazador y un resto químico Z. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una hidrazina, un disulfuro, un tioéter o un dipéptido. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un dipéptido seleccionado entre Val-Ala y Val-Cit. En algunas realizaciones, el enlazador incluye un grupo para-aminobencilo (PAB). En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Cit-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye el resto PAB-Ala-Val. En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad - $((C=O)(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero de 1-6. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val- $((C=O)(CH_2)_n-$.

En algunas realizaciones, el enlazador incluye una unidad de $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero de 2-6. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Cit-Val- $((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es -PAB-Ala-Val- $((C=O)(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-(CH_2)_n-$. En algunas realizaciones, el enlazador es $-((CH_2)_n-$, en donde n es 6.

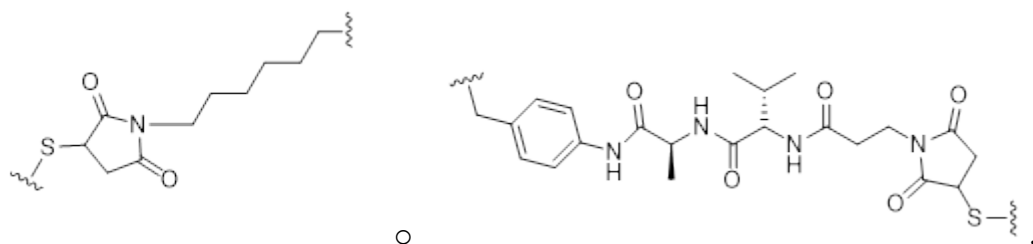
En algunas realizaciones, el resto químico enlazador Z se selecciona entre la tabla 3. En algunas realizaciones, el resto químico Z es



donde S es un átomo de azufre que representa el sustituyente reactivo presente en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD117 (por ejemplo, a partir del grupo -SH de un resto de cisteína).

En algunas realizaciones, el enlazador L y el resto

químico Z, tomados juntos como L-Z, es



Un experto en la materia reconocerá que la estructura del enlazador-grupo sustituyente reactivo, antes de su conjugación con el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, incluye una maleimida como grupo Z. Los restos enlazadores anteriores y los conjugados de amatoxina-enlazador, entre otros útiles en conjunción con las composiciones y métodos descritos en el presente documento, se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2015/0218220 y en la Publicación de Solicitud de Patente n.º WO2017/149077, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

15 *Preparación de conjugados de anticuerpo-fármaco*

En los ADC de fórmula I como se divulgan en el presente documento, se conjuga un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo a uno o más restos de fármaco citotóxico (D), por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 restos de fármaco por anticuerpo, a través de un enlazador L y un resto químico Z como se divulga en el presente documento. Los ADC de la presente divulgación pueden prepararse por varias rutas, empleando reacciones, condiciones y reactivos de química orgánica conocidos por los expertos en la materia, incluyendo:

(1) reacción de un sustituyente reactivo de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo con un reactivo enlazador bivalente para formar Ab-Z-L como se ha descrito

anteriormente en el presente documento, seguido de reacción con un resto químico D; o (2) la reacción de un sustituyente reactivo de un resto de fármaco con un reactivo enlazador bivalente para formar D-L-Z, seguido de la reacción con un sustituyente reactivo de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo como se ha descrito anteriormente en el presente documento para formar un ADC de fórmula D-L-Z-Ab, tal como Am-Z-L-Ab. En el presente documento se describen métodos adicionales para preparar ADC.

10

En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo tiene uno o más restos de lisina que pueden modificarse químicamente para introducir uno o más grupos sulfhidrilo. Después, el ADC se forma mediante conjugación a través del átomo de azufre del grupo sulfhidrilo como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Los reactivos que pueden usarse para modificar la lisina incluyen, pero sin limitación, S-acetiltioacetato de N-succinimidilo (SATA) y 2-iminotiolano clorhidrato (reactivo de Traut).

20

En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede tener uno o más grupos carbohidrato que pueden modificarse químicamente para que tengan uno o más grupos sulfhidrilo. Después, el ADC se forma mediante conjugación a través del átomo de azufre del grupo sulfhidrilo como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

25

En otro aspecto más, el anticuerpo puede tener uno o más grupos carbohidrato que pueden oxidarse para proporcionar un grupo aldehído (-CHO) (véase, por ejemplo, Laguzza, et al., J. Med. Chem. 1989, 32(3), 548-55). Después, el ADC se forma

30

mediante conjugación a través del aldehído correspondiente como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Se describen otros protocolos para la modificación de proteínas para la unión o asociación de citotoxinas en Coligan et al.,
5 Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002), incorporado al presente documento por referencia.

Los métodos para la conjugación de los restos de enlazador-fármaco para proteínas dirigidas a células, tales
10 como anticuerpos, inmunoglobulinas o fragmentos de los mismos se encuentran, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.208.020; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.441.163; los documentos WO2005037992; WO2005081711; y WO2006/034488, todos los cuales se incorporan expresamente al presente
15 documento por referencia en su totalidad.

Como alternativa, puede prepararse una proteína de fusión que comprende el anticuerpo y un agente citotóxico, por ejemplo, mediante técnicas recombinantes o síntesis peptídica.
20 La longitud del ADN puede comprender regiones respectivas que codifican las dos porciones del conjugado, ya se encuentren adyacentes entre sí o separadas por una región que codifica un péptido enlazador que no destruye las propiedades deseadas del conjugado.

25

Métodos de tratamiento

Como se describe en el presente documento, la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas puede
30 administrarse a un sujeto que necesite tratamiento a fin de poblar o repoblar uno o más tipos celulares sanguíneos. Las

células madre hematopoyéticas normalmente muestran multipotencia y por tanto, pueden diferenciarse en múltiples linajes sanguíneos diferentes que incluyen, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglía, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T). Además, las células madre hematopoyéticas son capaces de auto-renovarse y por tanto, pueden dar lugar a células hijas que tienen un potencial equivalente al de la célula madre y también muestran la capacidad de reintroducirse en un receptor de trasplante, tras lo cual se alojan en el nicho celular de las células madre hematopoyéticas y reestablecen una hematopoyesis productiva y sostenida.

Por lo tanto, las células madre hematopoyéticas pueden administrarse a un paciente con un defecto o deficiencia en uno o más tipos celulares del linaje hematopoyético para reconstituir la población defectuosa o deficiente de células *in vivo*, tratando de este modo la patología asociada con el defecto o la eliminación en la población de células sanguíneas endógenas. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse, por tanto, para tratar una hemoglobinopatía no maligna (por ejemplo, una hemoglobinopatía seleccionada entre el grupo que consiste en anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich). Además o como alternativa, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento

pueden usarse para tratar una inmunodeficiencia, tal como una inmunodeficiencia congénita. Además o como alternativa, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar una inmunodeficiencia adquirida (por ejemplo, una inmunodeficiencia adquirida seleccionada entre el grupo que consiste en VIH y SIDA). Las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar un trastorno metabólico (por ejemplo, un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática).

Además o como alternativa, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar una neoplasia maligna o trastorno proliferativo, tal como un cáncer hematológico, enfermedad mieloproliferativa. En el caso del tratamiento del cáncer, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente a fin de eliminar una población de células madre hematopoyéticas endógenas antes del trasplante de células madre hematopoyéticas, en cuyo caso las células trasplantadas pueden alojarse en un nicho creado mediante la etapa de eliminación de células endógenas y establecer una hematopoyesis productiva. Esto, a su vez, puede reconstituir una población de células eliminadas durante la erradicación de células cancerosas, tal como durante la quimioterapia sistémica. Los cánceres hematológicos ejemplares que pueden tratarse usando las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide

crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma no Hodgkin, así como otras afecciones cancerosas, incluyendo neuroblastoma.

5 Las enfermedades adicionales que pueden tratarse con las composiciones y los métodos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia severa combinada, síndrome por hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, 10 linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil.

15 Los anticuerpos, fragmentos de unión a antígeno de los mismos y conjugados descritos en el presente documento pueden usarse para inducir tolerancia al trasplante de órganos sólidos. Por ejemplo, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para eliminar o suprimir 20 una población de células de un tejido diana (por ejemplo, para eliminar células madre hematopoyéticas del nicho de células madre de médula ósea). Después de dicha eliminación de células de los tejidos diana, puede administrarse una población de células madre o progenitoras de un donante de órganos (por 25 ejemplo, células madre hematopoyéticas del donante de órganos) al receptor del trasplante y después del injerto de dichas células madre o progenitoras, puede lograrse un quimerismo mixto temporal o estable,, permitiendo de este modo la tolerancia al órgano trasplantado a largo plazo sin necesidad 30 de agentes inmunosupresores adicionales. Por ejemplo, las composiciones y métodos descritos en el presente documento

pueden usarse para inducir la tolerancia al trasplante en un receptor de trasplante de órgano sólido (por ejemplo, un trasplante de riñón, trasplante de pulmón, trasplante de hígado y trasplante de corazón, entre otros). Las composiciones y métodos descritos en el presente documento son adecuados para su uso en conexión con la inducción de tolerancia al trasplante de órganos sólidos, por ejemplo, debido a que es suficiente un bajo porcentaje de injerto del donante temporal o estable para inducir la tolerancia a largo plazo del órgano trasplantado.

10

Además, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar directamente cánceres, tales como cánceres caracterizados por células que son CD117+. Por ejemplo, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar la leucemia, particularmente en pacientes que muestran células leucémicas CD117+. Mediante la eliminación de células cancerosas CD117+, tales como células leucémicas, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar directamente varios cánceres. Los cánceres ejemplares que pueden tratarse de este modo incluyen cánceres hematológicos, tal como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma no Hodgkin.

25

La leucemia mieloide aguda (AML) es un cáncer de la línea mieloide de células sanguíneas, caracterizado por el rápido crecimiento de glóbulos blancos anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren con la producción de células sanguíneas normales. La AML es la leucemia aguda más común que

30

afecta a adultos y su incidencia aumenta con la edad. Los síntomas de la AML están provocados por el reemplazo de la médula ósea normal por células leucémicas, lo que provoca una reducción en los glóbulos rojos, las plaquetas y los glóbulos blancos normales. Puesto que se trata de una leucemia aguda, la AML progresa rápidamente y puede ser letal en cuestión de semanas o meses si se deja sin tratar. En una realización, los ADC anti-CD117 descritos en el presente documento se usan para tratar la AML en un paciente humano que lo necesite. En ciertas realizaciones, el tratamiento con ADC anti-CD117 elimina las células de AML en los sujetos tratados. En algunas realizaciones, se elimina un 50 % o más de las células de AML. En otras realizaciones, se elimina un 60 % o más de las células de AML o se elimina un 70 % o más de las células de AML o se elimina un 80 % o más o un 90 % o más o un 95 % o más de las células de AML. En ciertas realizaciones, los tratamientos con ADC anti-CD117 son un tratamiento de una sola dosis. En ciertas realizaciones, el tratamiento con una sola dosis de ADC anti-CD117 elimina un 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % o más de las células de AML.

Además, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar trastornos autoinmunitarios. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede administrarse a un sujeto, tal como un paciente humano que padece un trastorno autoinmunitario, a fin de eliminar una célula inmunitaria CD117+. La célula inmunitaria CD117+ puede ser un linfocito autorreactivo, tal como un linfocito T que expresa un receptor de linfocitos T que se une específicamente a y arma una respuesta inmunitaria contra, un autoantígeno. Mediante la

eliminación de células autorreactivas CD117+, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar patologías autoinmunitarias, tales como las descritas a continuación. Además o como alternativa,

5 las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar una enfermedad autoinmunitaria eliminando una población de células madre hematopoyéticas endógenas antes de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas, en cuyo caso las células trasplantadas pueden

10 alojarse en un nicho creado mediante la etapa de eliminación de células endógenas y establecer una hematopoyesis productiva. Esto, a su vez, puede reconstituir una población de células eliminadas durante la erradicación de células autoinmunitarias.

15

Las enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse usando las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, psoriasis, artritis psoriásica, diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de tipo 1),

20 artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis linfocítica, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos

25 anti-fosfolípidos (APS), anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Baló, enfermedad de Behçet,

30 penfigoide ampollosa, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica y disfunción inmunitaria (CFIDS),

polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,
 enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, esprúe celíaco-
 dermatitis herpetiforme, enfermedad de las aglutininas frías,
 síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide,
 5 disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial,
 fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture,
 enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS),
 tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura
 trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar
 10 idiopática, nefropatía por IgA, cistitis intersticial,
 artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano,
 enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad del
 tejido conectivo mixto (MCTD), miastenia grave, neuromiotonía,
 síndrome de opsoclonía-mioclonía (OMS), neuritis óptica,
 15 tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa,
 policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar
 primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares,
 polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, Fenómeno
 de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis,
 20 esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona
 rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también
 conocida como "arteritis de células gigantes"), colitis
 ulcerosa, colitis colagenosa, uveítis, vasculitis, vitíligo,
 vulvodinia ("vestibulitis vulvar") y granulomatosis de
 25 Wegener.

Vías de administración y dosificación

Los ADC, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de
 30 los mismos como se describen en el presente documento pueden
 administrarse a un paciente (por ejemplo, un paciente humano

que padece un cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o que necesite una terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas) en una variedad de formas farmacéuticas. Por ejemplo, los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, pueden administrarse a un paciente que padece un cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o que necesite una terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas en forma de una solución acuosa, tal como una solución acuosa que contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen agentes modificadores de la viscosidad. La solución acuosa puede esterilizarse usando técnicas conocidas en la especialidad.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden ADC o anticuerpos anti-CD117 como se describen en el presente documento se preparan mezclando dichos ADC o anticuerpos anti-CD117 con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.^a edición, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los portadores farmacéuticamente aceptables normalmente son no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas e incluyen, pero sin limitación: tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil

parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y *m*-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros
5 hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o
10 sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como polietilenglicol (PEG).

15 Los ADC, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, descritos en el presente documento pueden administrarse por diversas vías, tal como por vía oral, por vía transdérmica, por vía subcutánea, por vía intranasal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraocular o por vía
20 parenteral. La vía de administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá del anticuerpo particular o del fragmento de unión a antígeno, administrado, el paciente, los métodos de formulación farmacéutica, los métodos de administración (por ejemplo, el tiempo de administración y la vía de
25 administración), la edad del paciente, el peso corporal, el sexo, la gravedad de las enfermedades que se están tratando, la dieta del paciente y la tasa de excreción del paciente.

La dosis eficaz de un ADC, anticuerpo o fragmento de unión
30 a antígeno del mismo, descrito en el presente documento puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente

100 mg/kg de peso corporal por cada administración (por ejemplo, embolada), múltiples administraciones o administración continua o para lograr una concentración sérica óptima (por ejemplo, una concentración sérica de 0,0001-
5 5000 µg/ml) del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. La dosis puede administrarse una o más veces (por ejemplo, 2-10 veces) al día, a la semana o al mes a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que padece un cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o que se someta a terapia de
10 condicionamiento en la preparación para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas. En el caso de un procedimiento de condicionamiento previo al trasplante de células madre hematopoyéticas, el ADC, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede administrarse al paciente
15 en un momento que promueva de manera óptima el injerto de las células madre hematopoyéticas exógenas, por ejemplo, de 1 hora a 1 semana (por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas,
20 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días) o más antes de la administración del trasplante de células madre hematopoyéticas exógenas.

25 Ejemplos

Los datos proporcionados en las fig. 1, 22 y 23 divulgadas en el presente documento representan datos basados en las composiciones y métodos descritos en el presente documento,
30 incluyendo las secuencias divulgadas en las tablas 1 y 2 y se pretende que sean simplemente ejemplares de la invención y no

pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

En los ejemplos 1 a 3 (incluyendo los datos proporcionados en las fig. 2-4), CD117-ADC es un CK6, un anticuerpo antagonista completamente humano específico para CD117 que se conjuga a una toxina capaz de eliminar células en ciclación y no en ciclación. El ADC de control de isotipo es un anticuerpo IgG humano monoclonal no dirigido conjugado a la misma toxina que el CD117-ADC. En los experimentos descritos en los ejemplos 1 a 3, el anticuerpo dirigido contra CD117 desnudo de control es el mismo anticuerpo CK6 usado en el CD117-ADC.

Ejemplo 1. Análisis *in vitro* de un anti-CD117-ADC usando un ensayo de eliminación celular *in vitro*

El anticuerpo anti-CD117 usado en el ADC en el siguiente ejemplo es el anticuerpo anti-CD117 CK6 conjugado a amatoxina. Para los ensayos de eliminación *in vitro* usando células Kasumi-1, las células Kasumi-1 se cultivaron según las directrices de la ATCC. Más específicamente, las células Kasumi-1 se cultivaron durante tres días en presencia de CD117-ADC o los controles. La viabilidad celular se midió mediante Celltiter Glo. Para el ensayo de eliminación *in vitro* usando HSC humanas (es decir, células de médula ósea (BMC) CD34 + humanas primarias seleccionadas), se cultivaron BMC CD34+ cultivadas durante cinco días con CD117-ADC o los controles en presencia de IL-6, TPO y ligando de FLT-3, con o sin SCF. Los recuentos de células vivas se determinaron mediante citometría de flujo. La eliminación de células nucleadas totales en cultivo imitó los resultados mostrados en la fig. 4.

Los resultados en las fig. 2A y 2B indican que CD117-ADC es altamente eficaz a la hora de eliminar líneas celulares que expresan CD117 (por ejemplo, células Kasumi-1) o células CD34⁺ humanas primarias *in vitro*, demostrando más de un 90 % de
5 eliminación de la línea celular de leucemia Kasumi-1 (fig. 2A; $CI_{50} = 1,6$ pM) y una eliminación igualmente eficaz de células de médula ósea humanas primarias CD34⁺ durante el cultivo *in vitro* (fig. 2B; $CI_{50} = 21$ pM). Por lo tanto, CD117-ADC es
10 altamente eficaz a la hora de eliminar líneas celulares que expresan CD117 y células CD34⁺ humanas primarias.

Ejemplo 2. Ensayo de eliminación de HSC *in vivo* usando un anti-CD117-ADC

15 El anticuerpo anti-CD117 usado en el ADC en el siguiente ejemplo es el anticuerpo CK6 conjugado a una amatoxina. Los ensayos de eliminación de HSC *in vivo* se llevaron a cabo usando ratones humanizados (adquiridos de Jackson Laboratories). Como se muestra esquemáticamente en la fig. 3A, se administraron
20 CD117-ADC (una sola inyección de 0,3 mg/kg de CD117-ADC) o controles en una sola dosis en el día 0 a los ratones NSG humanizados. Se recogieron PBMC en los días 7, 14 y 21 y se examinaron mediante citometría de flujo. En el día 21 (después de la inyección), se cuantificó la presencia o ausencia de
25 células CD34⁺ humanas en la médula ósea. Se determinó el porcentaje de células mieloides humanas (fig. 3B) o el porcentaje de linfocitos T (fig. 3C) presentes en la sangre periférica de ratones tratados con CD117-ADC o con control (anticuerpo de isotipo emparejado sin unión a CD117) y se
30 expresó como el porcentaje de dicha población celular antes del tratamiento (normalizado respecto del valor inicial). En

la fig. 3D se muestra el número absoluto de células CD34+ en la médula ósea de ratones tratados con CD117-ADC o con control 21 días después de una sola administración del conjugado de anticuerpo-fármaco.

5

Los resultados indican que los ratones NSG humanizados tratados con CD117-ADC tuvieron una eliminación mayor del 90 % de las HSPC humanas en la médula ósea, 21 días después de una sola administración del ADC. Se obtuvieron resultados similares para células CD34+ CD90+ y CD34+ CD90+, CD117+ (datos no mostrados). Se confirmó la especificidad del CD117-ADC por las HSPC mediante la presencia de poblaciones de linfocitos periféricos humanos y la ausencia de células mieloides humanas, lo que indica ausencia de células madre y progenitoras capaces de reponer estas células de corta vida. Por consiguiente, estos datos indican que el CD117-ADC elimina las células CD34+ humanas en la médula ósea de ratones NSG humanizados.

Ejemplo 3. Estudio tumoral *in vivo* usando un anti-CD117-ADC

20

El anticuerpo anti-CD117 usado en el ADC y el anticuerpo desnudo usado en el siguiente ejemplo es CK6. El fármaco conjugado al anticuerpo CK6 en este ejemplo es una amatoxina. Se inyectaron por vía IV 5 millones de células Kasumi-1 en ratones NSG no sometidos a experimentación previa. En el día 7 (fig.4C) o en el día 42 (fig. 4D) se trató a los ratones con CD117-ADC (0,3 mg/kg) o controles (o bien 0,3 mg/kg o 1,0 mg/kg para el grupo de CD117-anticuerpo). Se analizó la médula ósea de los ratones respecto de la presencia de células Kasumi-1 después de la eutanasia. La fig. 4A representa el análisis fenotípico de las células Kasumi-1 en cultivo. La fig. 4B

30

representa el análisis fenotípico de las células Kasumi-1 de médula ósea de ratones portadores de tumores en el momento de la eutanasia. La fig. 4C representa gráficamente la curva de supervivencia de ratones tratados con CD117-ADC o controles.

5 La fig. 4D representa gráficamente la curva de supervivencia de ratones (con una mayor carga tumoral que los tratados en la fig. 4C) tratados con CD117-ADC o controles. Había al menos 5 ratones en los grupos sin tratar, de CD117-anticuerpo y de CD117-ADC.

10

Como se demuestra en la fig. 4C, los animales tratados con una sola dosis del anti-CD117-ADC muestran una supervivencia del 100 %, incluso a los 150 días después de la inyección, mientras que los animales a los que se administraron los controles muestran reducciones significativas en el porcentaje de supervivencia a los 110 días después de la inyección. Como se demuestra en la fig. 4D, los animales tratados con una sola dosis del anti-CD117-ADC muestran una supervivencia del 100 %, incluso a los 130 días después de la inyección, mientras que los animales a los que se administraron los controles muestran reducciones significativas en el porcentaje de supervivencia a los 100 días después de la inyección. Estos resultados también indican que el CD117-ADC se toleró bien a las dosis administradas y permitió la supervivencia completa de los ratones tratados.

Ejemplo 4. Ensayos de eliminación/injerto de HSC *in vivo* usando un anti-CD117-ADC

30 El anticuerpo anti-CD117 usado en el ADC en el siguiente ejemplo es 2B8.

Los ensayos de eliminación de HSC *in vivo* se llevaron a cabo usando ratones B6 (adquiridos de Jackson Laboratories). Como se muestra esquemáticamente en la fig. 5A, se administraron anti-CD117-ADC (una sola inyección de 1,0 mg/kg i.v de anti-CD117-ADC) o controles en una sola dosis en el día 0 a los ratones B6. 4 días después de una sola administración del anti-CD117 ADC, se infundieron 1×10^7 células donantes CD45.1+. Se recogió sangre en las semanas 4, 8, 16, 20 y la médula ósea se recogió en la semana 20 y se examinó mediante citometría de flujo. Después del trasplante, se cuantificó la presencia o ausencia de células Kit+SCA+CD150+CD48+ en la médula ósea de los ratones B6 tratados con anti-CD117-ADC o un control (fig. 5B). En la fig. 5C se muestra el porcentaje de quimerismo del donante en los ratones B6 tratados con anti-CD117-ADC o un control.

Los resultados indican que los ratones B6 tratados con anti-CD117-ADC (es decir, CD117-saporina) tenían una eliminación mayor del 95 % de células Kit+SCA+CD150+CD48+, después de una sola administración del ADC. Además, los resultados indican que los ratones B6 tratados con anti-CD117-ADC (es decir, CD117-saporina) tenían un quimerismo del donante mayor del 70 % después del tratamiento, lo que indica que el tratamiento con un anti-CD117-ADC (es decir, CD117-saporina) permite un robusto injerto del donante.

Ejemplo 5. Análisis de farmacocinética en primates no humanos

Se llevó a cabo un ensayo farmacocinético en primates no humanos para determinar el cambio en la concentración (ng/ml) de un anticuerpo de control de isotipo (es decir, "anticuerpo

de tipo silvestre") en comparación con un anticuerpo CK6 variante modificado en Fc (es decir, una mutación de Fc H435A; variante se refiere a la modificación de Fc) que posee una semivida más corta en función del tiempo (después de la administración). Los resultados en la fig. 6 demuestran que el anticuerpo variante CK6 se caracteriza por una semivida significativamente más corta en un primate no humano.

Ejemplo 6. Ensayo de eliminación de HSC *in vivo* usando un anti-CD117-ADC

Se llevó a cabo un experimento para comparar el anticuerpo variante CK6 modificado en Fc (es decir, una mutación de Fc H435A; variante en este ejemplo se refiere a la modificación de Fc) del ejemplo 5 con un anti-CD117 ADC de tipo silvestre (que contenía el anticuerpo CK6 conjugado a una amatoxina). Los ensayos de eliminación de HSC *in vivo* se llevaron a cabo usando ratones humanizados (adquiridos de Jackson Laboratories). El anticuerpo variante CK6 modificado en Fc (es decir, una mutación de Fc H435A) del ejemplo 5 se administró en forma de una sola inyección de 1 mg/kg de CD117-ADC, 0,3 mg/kg de CD117-ADC, 0,1 mg/kg de CD117-ADC o 0,03 mg/kg de CD117-ADC) al modelo de ratón humanizado. Además, se administró un anti-CD117 ADC de tipo silvestre de un modo similar como una sola inyección de 1 mg/kg,, 0,3 mg/kg, 0,1 mg/kg o 0,03 mg/kg) a los ratones humanizados en el día 0. La médula ósea se recogió en el día 21 y se examinó mediante citometría de flujo (fig. 7A). En la fig. 7B se muestra el número absoluto de células CD34+ en la médula ósea de ratones tratados o tratados con control en el día 21 después de una sola administración del régimen de tratamiento.

Los resultados indican que los ratones NSG humanizados tratados tanto con el anticuerpo variante CK6 modificado en Fc y el anti-CD117 ADC de tipo silvestre (región Fc no modificada) mostraron una eliminación significativa de las HSPC humanas en la médula ósea, 21 días después de una sola administración del ADC cuando se comparó con los controles (fig. 7B). Además, los datos de citometría de flujo en la fig. 7A indicaron que el anti-CD117-ADC de tipo silvestre eliminó significativamente las células CD34+ humanas en la médula ósea de ratones NSG humanizados en comparación con los controles (es decir, un isotipo-ADC (1 mg/kg) y un anticuerpo anti-CD117 (CK6) (1 mg/kg)).

Ejemplo 7. Ensayo de eliminación de HSC *in vivo* usando un anti-CD117-ADC

Se llevó a cabo un experimento adicional para comparar el anticuerpo variante CK6 modificado en Fc (es decir, una mutación de Fc H435A; variante en este ejemplo se refiere a la región Fc) del ejemplo 5 con un anti-CD117 ADC de tipo silvestre (anticuerpo CK6 con una región Fc no sustituida conjugado a una amatoxina). Los ensayos de eliminación de HSC *in vivo* se llevaron a cabo usando ratones humanizados (adquiridos de Jackson Laboratories). El anticuerpo variante CK6 modificado en Fc (es decir, una mutación de Fc H435A) del ejemplo 5 se administró en forma de una sola inyección de 1 mg/kg de CD117-ADC, 0,3 mg/kg de CD117-ADC, 0,1 mg/kg de CD117-ADC o 0,03 mg/kg de CD117-ADC) al modelo de ratón humanizado. Además, se administró un anti-CD117 ADC de tipo silvestre de un modo similar como una sola inyección de 1 mg/kg de CD117-ADC, 0,3 mg/kg de CD117-ADC, 0,1 mg/kg de CD117-ADC o 0,03 mg/kg de

CD117-ADC) a los ratones humanizados en el día 0. Se recogió sangre en el día 21 y se examinó mediante citometría de flujo. Se muestran el porcentaje de células CD33+ (fig. 8A), CD3+ humanas (fig. 8B) y CD19+ humanas (fig. 8C) de los ratones
5 tratados o tratados con control en el día 21 en relación con los niveles basales.

Los resultados indican que los ratones NSG humanizados tratados con el anticuerpo variante CK6 modificado en Fc y el
10 anti-CD117 ADC de tipo silvestre mostraron una eliminación significativa de las células mieloides CD33+ humanas (fig. 8A) en relación con el nivel basal, 21 días después de una sola administración del régimen de tratamiento e indican que tanto el ADC de CK6 modificado en Fc anti-CD117 y el ADC de CK6 anti-
15 CD117 de tipo silvestre eliminaron células mieloides como resultado de la eliminación de células progenitoras tempranas. Además, los resultados indican que tanto el ADC de CK6 modificado en Fc anti-CD117 como el ADC de CK6 anti-CD117 de tipo silvestre no eliminan significativamente los linfocitos
20 periféricos humanos, por ejemplo, linfocitos T (modelados como células CD3+ humanas) y linfocitos B (modelados como células CD19+) 21 días después de una sola administración del régimen de tratamiento.

25 **Ejemplo 8. Identificación de nuevos anticuerpos anti-CD117**

Se creó una fagoteca de presentación de Fab humanos basándose en un derivado del anticuerpo CK6 humano (es decir, HC-1/1C-1 (Ab1)) para identificar anticuerpos anti-CD117
30 mejorados que tenían mejores propiedades de afinidad que CK6, mientras que se mantienen las características funcionales de

antagonismo e internalización de CK6. El derivado de CK6 usado como base para la exploración fue Ab1, que es una variante de CK6 que contiene sustituciones de aminoácidos conservativas en las regiones variables de la cadena ligera y la cadena pesada.

5 Una vez se estableció la biblioteca, se llevó a cabo un proceso de exploración de acuerdo con la metodología de maduración de la afinidad por presentación en fagos convencional conocida en la técnica. En resumen, se combinó el HC-1 con un grupo derivado de donante mixto de cadenas ligeras kappa humanas. Las
10 selecciones por presentación en fagos se llevaron a cabo posteriormente para identificar de manera selectiva clones con velocidades de disociación mejoradas después de rondas iterativas de paneo. Después, se evaluaron sistemáticamente los anticuerpos para identificar nuevos anticuerpos anti-CD117
15 con afinidad alterada por CD117 humano, por ejemplo, una velocidad de disociación del anticuerpo mejorada mientras que se mantienen las características cinéticas del anticuerpo CK6, incluyendo la internalización.

20 Para confirmar la unión a la diana deseada, los anticuerpos purificados se analizaron respecto de su unión al ectodominio de CD117 humano recombinante mediante interferometría de biocapas (BLI). El análisis de unión de los anticuerpos identificados de las campañas de presentación en
25 fagos reveló una serie de derivados con una cinética de disociación mejorada en comparación con HC-1/LC-1 (fig. 1). Los valores de cinética aparente se proporcionan en la tabla 4, que lista la afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de
30 disociación aparente (k_{dis}) de las IgG purificadas indicadas al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-

SR) medidas mediante BLI.

Tabla 4

Ab	K _D (M)	k _{on} (1/Ms)	K _{dis} (1/s)
001 (Ab1)	2,81E-09	3,02E+05	8,48E-04
002 (Ab2)	7,29E-10	3,70E+05	2,70E-04
003 (Ab3)	1,02E-09	3,46E+05	3,52E-04
004 (Ab4)	1,18E-09	3,45E+05	4,05E-04
005 (Ab5)	1,21E-09	3,80E+05	4,61E-04
006 (Ab6)	3,72E-09	3,15E+05	1,17E-03
007 (Ab7)	9,90E-10	2,75E+05	2,72E-04
008 (Ab8)	9,08E-10	2,90E+05	2,64E-04
009 (Ab9)	1,51E-09	2,83E+05	4,27E-04
010 (Ab10)	1,68E-09	3,48E+05	5,85E-04
011 (Ab11)	1,41E-09	3,36E+05	4,74E-04
012 (Ab12)	9,11E-10	2,94E+05	2,68E-04
013 (Ab13)	1,55E-09	3,14E+05	4,88E-04
014 (Ab14)	2,03E-09	2,84E+05	5,77E-04
015 (Ab15)	9,79E-10	2,65E+05	2,60E-04
016 (Ab16)	2,93E-09	3,24E+05	9,49E-04
017 (Ab17)	6,72E-10	4,56E+05	3,06E-04
018 (Ab18)	2,22E-08	2,21E+05	4,91E-03
019 (Ab19)	2,35E-09	2,05E+05	4,81E-04
020 (Ab20)	2,54E-10	7,94E+05	2,02E-04
021 (Ab21)	7,15E-10	6,12E+05	4,37E-04
022 (Ab22)	9,64E-11	2,29E+06	2,21E-04
023 (Ab23)	1,49E-09	4,78E+05	7,13E-04
024 (Ab24)	9,86E-10	1,11E+05	1,10E-04
025 (Ab25)	5,20E-10	2,94E+06	1,53E-03
027 (Ab27)	5,30E-10	7,12E+05	3,78E-04
028 (Ab28)	4,03E-10	9,14E+05	3,68E-04

5 Se modificó por ingeniería genética un subconjunto de estos anticuerpos para buscar combinaciones de sustituciones modificadoras de la afinidad que no se hubiesen muestreado en

las campañas de presentación en fagos y que puedan proporcionar un beneficio de afinidad como variaciones de secuencia cooperativas. Los anticuerpos 77, 79 y 81 (Ab77, Ab79 y Ab81, respectivamente) son ejemplos representativos de derivados subsidiarios y se describen con más detalle a continuación.

Anticuerpo 77 (que tiene HC-77/LC-77)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo 77 (Ab77) se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 7. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab77 se subrayan y son como se expone a continuación: TYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 163); IIYPGDS DTRYSPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 2); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab77

QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS
DTRYSPSFQGVQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
MVTVSS (SEQ ID NO: 7)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab77 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO 91. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab77 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RASQGVISALA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 164); DASILES (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 165); y QQFNSYPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 166).

Secuencia de VL de Ab77

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES

GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 91)

Anticuerpo 79 (que tiene HC79/1C79)

- 5 La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab79 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 7. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab79 se subrayan y son como se expone a continuación: TYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 163); IIYPGSDSTRYSPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 2); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab79

QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIIYPGDS
DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
 MVTVSS (SEQ ID NO: 7)

15

- La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab79 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 93. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab79 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RASQGVGSALA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 167); DASILES (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 165); y QQFNSYPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 166).

Secuencia de VL de Ab79

- 25 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES
 GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 93)

Anticuerpo 81 (que tiene HC-81/1C-81)

- 30 La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab81 se proporciona a continuación como

la SEQ ID NO: 7. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab81 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: TYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 163); IIYPGDS DTRYSPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 2); y HGRGYNGYEGAFDI

5 (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab81

QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IIYPGDS
DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT

10 MVTVSS (SEQ ID NO: 7)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab81 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO 95. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de

15 Ab81 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RASQGVISALA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 164); DASTLES (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 168); y QQFNSYPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 166).

20 Secuencia de VL de Ab81

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIY DASTLES
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 95)

25 Este subconjunto de clones que consistía en iteraciones de salida de la biblioteca en la CDR1 y la CDR2 de la cadena ligera permitió el análisis de sustituciones cooperativas en los posteriores ensayos de unión *in vitro*.

30 **Ejemplo 9. Estudios de unión de anticuerpo *in vitro***

Se analizó la unión de los anticuerpos identificados en el ejemplo 8. Los estudios de unión de anticuerpos se llevaron a cabo a 25 grados centígrados en PBS 1x suplementado con seroalbúmina bovina al 0,1 % p/v con Octet Red96 de Pall ForteBio usando interferometría de biocapas (BLI). El anticuerpo humano purificado indicado (en forma de una IgG1) se inmovilizó sobre biosensores anti-Fc humano (AHC; Pall ForteBio 18-5063) y se incubaron con ectodominio de CD117 33,3 nM y 11 nM (R&D Systems n.º 332-SR)

10

Los intervalos de unión resultantes, que representaban las curvas de asociación y disociación se representaron en la fig. 9. La afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de disociación aparente (k_{dis}) se determinan mediante ajuste completo local con un modo de unión 1:1 calculado mediante el programa de análisis de datos de Fortebio versión 10 de la IgG purificada (es decir, la IgG HC-77/LC-106; la IgG HC-109/LC-110; y la IgG HC-113/LC-114) al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR) y se representan en la tabla 5. La tabla 5 lista la afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de disociación aparente (k_{OFF}) de la IgG purificada indicada al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR). Los resultados demuestran que una IgG purificada (es decir, la IgG HC-77/LC-77; la IgG HC-79/LC-79; y la IgG HC-81/LC-81) se une con alta afinidad al ectodominio de CD117 humano purificado y se caracteriza por una $k_{dis}(1/s)$ significativamente más lenta cuando se compara con la IgG purificada HC-1/LC-1.

30

Tabla 5

Anticuerpo	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)
HC-1 / LC-1 (Ab1) (control)	$3,10 \times 10^{-9}$	$4,20 \times 10^5$	$1,30 \times 10^{-3}$
HC-77 / LC-77 (Ab77)	$6,84 \times 10^{-10}$	$3,15 \times 10^5$	$2,15 \times 10^{-4}$
HC-79 / LC-79 (Ab79)	$1,52 \times 10^{-9}$	$3,16 \times 10^5$	$4,78 \times 10^{-4}$
HC-81 / LC-81 (Ab 81)	$8,77 \times 10^{-10}$	$2,88 \times 10^5$	$2,52 \times 10^{-4}$

Como se describe en la tabla 5, cada uno de los anticuerpos Ab77, Ab79 y Ab81 tenían una unión mejorada (K_D) en comparación con el anticuerpo Ab1 precursor. Sorprendentemente, se mantuvo el alto nivel de afinidad, a la vez que se mejoró la velocidad de disociación.

Ejemplo 10. Identificación del anticuerpo anti-CD117 85 (Ab85), el anticuerpo anti-CD117 86 (Ab86), el anticuerpo anti-CD117 87 (Ab87), el anticuerpo anti-CD117 88 (Ab88) y el anticuerpo anti-CD117 89 (Ab89)

Además de la exploración descrita en los ejemplos 8 y 9, también se llevó a cabo una segunda exploración basándose en el anticuerpo CK6. Se creó una fagoteca de presentación de scFv basándose en un derivado del anticuerpo CK6 humano (como en el ejemplo 8, la variante de CK6 fue Ab1). En resumen, se generó una pequeña biblioteca sintética de variante de CDRH3 para retirar un sitio de desamidación potencial (NG) y se introdujo en una biblioteca de gran diversidad del marco humano IGHV5-51 o IGHV1-46. Esta detección sistemática fue un resto debido a la posición del aminoácido en la región CDR3 de la cadena pesada. La biblioteca sintética se combinó con una biblioteca de alta diversidad del marco humano de cadena ligera IGKV1-39. Las selecciones por presentación en fagos se llevaron a cabo a continuación para identificar de manera selectiva clones con velocidades de disociación mejoradas después de rondas

iterativas de paneo. Después, se evaluaron sistemáticamente los anticuerpos para identificar nuevos anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada por CD117 humano. Algunos anticuerpos, incluyendo los anticuerpos identificados a continuación, se identificaron usando la detección sistemática.

Los anticuerpos 85 (Ab85), 86 (Ab86), 87 (Ab87), 88 (Ab88) y 89 (Ab89) se identificaron en la detección sistemática como un nuevo anticuerpo terapéutico humano anti-CD117. Las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de Ab85, Ab86, Ab87, Ab88 y Ab89 (incluyendo los dominios CDR) se describen a continuación en la tabla 6.

Tabla 6

Nombre del anticuerpo	Cadena principal	Secuencia de aminoácidos
HC-85	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMAIINPRSDTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 143)
LC-85	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)
HC-86	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDSDIRYSPSLQGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKP SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 151)
LC-86	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQLNGYPIITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 152)
HC-87	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMAIINPRSDTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 143)

Nombre del anticuerpo	Cadena principal	Secuencia de aminoácidos
LC-87	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 156)
HC-88	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDSLTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 158)
LC-88	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 156)
HC-89	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 160)
LC-89	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 152)

Anticuerpo HC-85/LC-85 (Ab 85)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
5 cadena pesada (VH) de Ab85 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO: 143. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH
de Ab85 subrayadas a continuación son como se expone a
continuación: NYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145);
IINPRDS DTRYRPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 146); y
10 HGRGYEGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 147).

Secuencia de VH de Ab85

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMIINPRDS
DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGT
15 LVTVSS (SEQ ID NO: 143)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab85 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO 144. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab85 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RSSQGIRSDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 148); DASNLET (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 149); y QQANGFPLT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 150).

Secuencia de VL de Ab85

10 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID
NO: 144)

Anticuerpo HC-86/LC-86 (Ab86)

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena pesada (VH) de Ab86 se proporciona a continuación como
la SEQ ID NO: 151. Las secuencias aminoácidos de CDR de VH de
Ab86 subrayadas a continuación son como se expone a
continuación: NYWIG (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145);
20 IIYPGDSDIRYSPSLQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 153); y
HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab86

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPGDS
25 DIRYSPSLQGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 151)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
cadena ligera (VL) de Ab86 se proporciona a continuación como
30 la SEQ ID NO 152. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL
de Ab86 subrayadas a continuación son como se expone a

continuación: RASQGIGDSLA (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 154); DASNLET (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 149); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

5 Secuencia de VL de Ab86

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 152)

Anticuerpo HC-87/lC-87 (Ab87)

10

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab87 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 143. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab87 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG

15 (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IINPRDSDTRYRPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 146); y HGRGYEGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 147).

Secuencia de VH de Ab87

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIIINPRDS
20 DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 143)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab87 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO 156. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab87 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RASQGIRNDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 157); DASSLES (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 5); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

30

Secuencia de VL de Ab87

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 156)

Anticuerpo HC-88/lC-88 (Ab88)

5

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
 cadena pesada (VH) de Ab88 se proporciona a continuación como
 la SEQ ID NO: 158. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH
 de Ab88 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG
 10 (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IIYPGDSLTRYSPSFQG (CDR2 de VH;
 SEQ ID NO: 159); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab88

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIIYPGDS
 15 LTRYSPSFQQVVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 158)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de
 cadena ligera (VL) de Ab88 se proporciona a continuación como
 20 la SEQ ID NO: 156. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL
 de Ab88 subrayadas a continuación son como se expone a
 continuación: RASQGIRNDLG (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 157); DASSLES
 (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 5); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID
 NO: 155).

25

Secuencia de VL de Ab88

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 156)

30 *Anticuerpo HC-89/lC-89 (Ab89)*

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de Ab89 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 160. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VH de Ab89 se subrayan y son como se expone a continuación: NYWIG
 5 (CDR1 de VH; SEQ ID NO: 145); IIYPGDS DTRYSPSFQG (CDR2 de VH; SEQ ID NO: 2); y HGRGYNGYEGAFDI (CDR3 de VH; SEQ ID NO: 3).

Secuencia de VH de Ab89

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGDS
 10 DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 160)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de Ab89 se proporciona a continuación como la SEQ ID NO: 152. Las secuencias de aminoácidos de CDR de VL de Ab89 subrayadas a continuación son como se expone a continuación: RASQGIGDSL A (CDR1 de VL; SEQ ID NO: 154); DASNLET
 15 (CDR2 de VL; SEQ ID NO: 149); y QQLNGYPIT (CDR3 de VL; SEQ ID NO: 155).

20

Secuencia de VL de Ab89

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 152).

25

Ejemplo 11. Estudios de unión *in vitro* del anticuerpo 85, el anticuerpo 86, el anticuerpo 87, el anticuerpo 88 y el anticuerpo 89

30

Ab85, Ab86, Ab87, Ab88 y Ab89 se estudiaron adicionalmente respecto de sus características de unión usando unión de Octet

convencional. Los estudios de unión de anticuerpos se llevaron a cabo a 25 grados centígrados en PBS 1x suplementado con seroalbúmina bovina al 0,1 % p/v con Octet Red96 de Pall ForteBio usando interferometría de biocapas (BLI). El anticuerpo humano purificado indicado se inmovilizó sobre biosensores anti-Fc humano (AHC; Pall ForteBio 18-5063) y se incubaron con ectodominio de CD117 33,3 nM (trazados superiores) y 11 nM (trazados inferiores) (R&D Systems n.º 332-SR). Los intervalos de unión resultantes, que representaron las curvas de asociación y disociación se representaron en las fig. 10A (es decir, HC-85/lC-85) y 10B (es decir, HC-1/lC-1). La afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de disociación aparente (k_{dis}) de la IgG purificada indicada (es decir, HC-85/lC-85) al ectodominio de CD117 humano purificado (R&D Systems n.º 332-SR) en comparación con un control (es decir, HC-1/lC-1) se representaron en la tabla 7. Los resultados demuestran que una IgG purificada (es decir, la IgG HC-85/lC-85) se une con alta afinidad al ectodominio de CD117 humano purificado y se caracteriza por una lenta k_{dis} (1/s) en relación con el anticuerpo Ab1 precursor. Por lo tanto, a pesar de la modificación en la HCDR3, se mejoró la afinidad de unión, es decir, con una velocidad de disociación más lenta y se retiró el sitio de desamidación.

25

Tabla 7

	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)
HC-85 / LC-85 (Ab85)	$8,35 \times 10^{-10}$	$5,20 \times 10^5$	$4,34 \times 10^{-4}$
HC-1 / LC-1 (Ab1)	$4,09 \times 10^{-9}$	$5,56 \times 10^5$	$2,27 \times 10^{-3}$

En las fig. 11A y 11B se describe una comparación de las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena

Ejemplo 12. Identificación de nuevos anticuerpos anti-CD117

5 Habiéndose identificado una serie de anticuerpos anti-CD117 mejorados procedentes del anticuerpo anti-CD117 CK6, se evaluó la unión de combinaciones de regiones de unión a antígeno (regiones variables) de los anticuerpos identificados en los ejemplos 8-11.

10 Para identificar anticuerpos anti-CD117 adicionales con propiedades terapéuticas ventajosas, se mezclaron secuencias de cadena pesada y cadena ligera divulgadas en el presente documento y se emparejaron para crear nuevos anticuerpos anti-
15 CD117. Se identificaron los siguientes anticuerpos a partir de este proceso como anticuerpos anti-CD117 preferidos: HC-245/lC-245 (es decir, Ab245), HC-246/lC-246 (es decir, Ab246), HC-247/lC-247 (es decir, Ab247), HC-248/lC-248 (es decir, Ab248) y HC-249/lC-249 (es decir, Ab249).

20

Tabla 8

Nombre del anticuerpo	Cadena principal	Secuencia de aminoácidos
HC-245	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-245	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQFNGYPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 99)
HC-246	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID

Nombre del anticuerpo	Cadena principal	Secuencia de aminoácidos
		NO: 7)
LC-246	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQFNGYPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 99)
HC-247	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-247	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGISDYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQANSFPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 100)
HC-248	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-248	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNGYPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 101)
HC-249	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKG LEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-249	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNGYPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 102)

Las fig. 11C y 11D proporcionan un alineamiento de las regiones variables de cadena pesada y ligera de CK6 y Ab249.

5 **Ejemplo 13: Análisis cinético de anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada**

Para diferenciar entre los anticuerpos anti-CD117 madurados por afinidad, se determinaron las cinéticas de unión

monovalentes mediante interferometría de biocapas en comparación con el Ab1 derivado de CK6 (HC-1, LC-1). HC-77/LC-77 (es decir, Ab77), HC-79/LC-79 (es decir, Ab79), HC-81/LC-81 (es decir, Ab81), HC-85/LC-85 (es decir, Ab85), HC-245/LC-245 (es decir, Ab245), HC-246/LC-246 (es decir, Ab246), HC-247/LC-247 (es decir, Ab247), HC-248/LC-248 (es decir, Ab248) y HC-249/LC-249 (es decir, Ab249) y HC-1/LC-1 (es decir, Ab1) se inmovilizaron sobre biosensores anti-Fc humano (AHC; Pall ForteBio 18-5063) y se incubaron con ectodominio de CD117 purificado 33 nM y 11 nM (R&D Systems n.º 332-SR).

La afinidad monovalente aparente (KD), la velocidad de asociación aparente (Kon) y la velocidad de disociación aparente (kdis) se presentan tabuladas en la tabla 9. Para cada anticuerpo, se calculó la mejora en la velocidad de disociación aparente en comparación con HC-1/LC-1 (es decir, Ab1). El anticuerpo HC-249/LC-249 (es decir, Ab249) demostró la velocidad de disociación más mejorada y la máxima afinidad monovalente aparente. El anticuerpo HC-85/LC-85 (es decir, Ab85) tuvo la máxima velocidad de asociación aparente entre el conjunto de anticuerpos ensayado en comparación con Ab1 y también tenía eliminado el sitio de desamidación en la CDR3 de cadena pesada. Los sensogramas resultantes, que representan las curvas de asociación y disociación, se muestran para el derivado de CK6 (HC-1/LC-1, es decir, Ab1), el anticuerpo HC-85/LC-85 (es decir, Ab85) y el anticuerpo HC-249/LC-249 (es decir, Ab249) (figs. 12A, 12B y 12C).

Tabla 9

Anticuerpo	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Múltiplo de mejora (velocidad de disociación)
Ab1	$4,09 \times 10^9$	$5,56 \times 10^5$	$2,27 \times 10^{-3}$	--
HC-77 / LC-77	$6,84 \times 10^{-10}$	$3,15 \times 10^5$	$2,15 \times 10^{-4}$	10,5
HC-79 / LC-79	$1,52 \times 10^{-9}$	$3,16 \times 10^5$	$4,78 \times 10^{-4}$	4,7
HC-81 / LC-81	$8,77 \times 10^{-10}$	$2,88 \times 10^5$	$2,52 \times 10^{-4}$	9
HC-85 / LC-85	$8,35 \times 10^{-10}$	$5,20 \times 10^5$	$4,34 \times 10^{-4}$	5,2
HC-245 / LC-245	$8,13 \times 10^{-10}$	$3,50 \times 10^5$	$2,85 \times 10^{-4}$	7,9
HC-246 / LC-246	$7,08 \times 10^{-10}$	$3,61 \times 10^5$	$2,55 \times 10^{-4}$	8,9
HC-247 / LC-247	$1,68 \times 10^{-9}$	$3,74 \times 10^5$	$6,30 \times 10^{-4}$	3,6
HC-248 / LC-248	$9,22 \times 10^{-10}$	$3,46 \times 10^5$	$3,19 \times 10^{-4}$	7,1
HC-249 / LC-249	$5,51 \times 10^{-10}$	$3,44 \times 10^5$	$1,89 \times 10^{-4}$	12

Como se describe en la tabla 9, la velocidad de disociación de Ab249 mejoró significativamente respecto del anticuerpo precursor, Ab1, donde la velocidad fue 5 aproximadamente 12 veces más lenta que la del precursor.

Ejemplo 14: Caracterización de variantes de carga de anticuerpos anti-CD117

10 Se llevó a cabo isoelectroenfoque capilar en un subconjunto de anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada para determinar si la diferenciación de secuencia tuvo impacto en las propiedades biofísicas de los anticuerpos. En resumen, se sometieron 10-40 microgramos de anticuerpo a 7 y 15 días de 15 incubación a 25 o 50 grados centígrados y se analizaron mediante un método de electroforesis capilar usando el instrumento de Maurice fabricado por Protein Simple de acuerdo

con las instrucciones convencionales del fabricante. Las muestras de anticuerpo migran a su pH eléctricamente neutro. Se calculó la fracción de variantes ácidas basándose en los picos de absorbancia detectados por debajo del punto

5 isoelectrico en relación con la muestra total inyectada.

El derivado de CK6 Ab1 (HC-1/IC-1) mostró un 26 % de especies ácidas al inicio del ensayo y esta fracción aumentó al 57 % y el 54 % del anticuerpo total inyectado después de 7

10 días de incubación a 25 y 50 grados centígrados, respectivamente. Con la incubación extendida durante 15 días, aumentó la fracción de variantes ácidas para CK6 hasta el 68 % y 78 % del anticuerpo total inyectado a 25 y 50 grados centígrados, respectivamente.

15

En comparación, el anticuerpo HC-85/1C-85 (es decir, Ab85) demostró fracciones iniciales significativamente menores de variantes ácidas (6,9 % a T0) y una acumulación reducida de variantes ácidas a 25 grados centígrados (16 % en el día 7;

20 18 % en el día 15) y a 50 grados centígrados (36 % en el día 7; 50 % en el día 15).

El anticuerpo HC-249/1C-249 (es decir, Ab249) mostró mayores fracciones de variantes ácidas al comienzo del

25 experimento que Ab85 (31 %), sin embargo, estas fracciones no aumentaron significativamente después de la incubación a 25 grados centígrados (35 % en el día 7; 23 % en el día 15). Después de someterse a estrés a 50 grados centígrados, aumentaron las especies ácidas para Ab249 tanto en el día 7

30 como en el día 15 (52 % y 65 %; respectivamente).

Los anticuerpos ensayados en este ejemplo se ensayaron como anticuerpos IgG1 con las mismas regiones constantes pesadas y ligeras descritas en las SEQ ID NO: 169 y 183, respectivamente. Por lo tanto, la variación observada en la

5 estabilidad reflejada en el porcentaje de la variante ácida ensayada se debía a las regiones variables.

De todos los anticuerpos analizados, Ab85 tenía la menor fracción de variantes ácidas y la menor acumulación de estas

10 especies después de las condiciones de estrés como se describe en las fig. 13A y 13B.

Ejemplo 15: Caracterización de la hidrofobia de los anticuerpos anti-CD117

15

Se evaluó un subconjunto de los anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada después de su incubación a 25 o 50 grados centígrados durante 15 días mediante cromatografía de interacción hidrófoba (HIC). En resumen, se inyectaron 50

20 microgramos del anticuerpo indicado en una columna Tosoh TSKgel Phenyl-5PW 7,5 mm ID x 7,5 cm 10-micron (n.º de catálogo 07573) en un sistema Waters ARC HPLC/UPLC. Para la variante CK6 (Ab1; HC-1/lC-1), se observó un ensanchamiento del pico después de 15 días de incubación a 25 y 50 grados centígrados. Para los

25 anticuerpos con afinidad mejorada HC-77/lC-77 (es decir, Ab 77), HC-79/lC-79 (es decir, Ab79) y HC-81/lC-81 (es decir, Ab 81), se evidenció un ensanchamiento significativo del pico en los cromatogramas para las condiciones tanto suaves (25 grados centígrados) y severas (50 grados centígrados). Ab85 demostró

30 un ensanchamiento mínimo del pico después de su incubación a 25 o 50 grados centígrados después de 15 días, mostrando el

menor cambio en la hidrofobia de los anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada ensayados y en comparación con la variante de CK6, Ab1 (HC-1/IC-1) como se describe en las fig. 14A - 14E. Como se describe en el ejemplo 14, los anticuerpos
 5 contenían las mismas secuencias de región constante.

Ejemplo 16: Análisis *in vitro* de los anti-CD117-ADC con afinidad mejorada usando un ensayo de eliminación celular *in vitro*

10

Para evaluar la potencia de los anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada como ADC, se cultivaron las células Kasumi-1 durante tres días en presencia del anti-CD117-ADC indicado (anticuerpo conjugado a una amatoxina) o el ADC de
 15 control de isotipo. La viabilidad celular se midió mediante Celltiter Glo (fig. 15).

20

Para examinar la potencia de los anticuerpos anti-CD117 con afinidad mejorada como ADC en células primarias *in vivo*,
 25 HSC humanas (es decir, células de médula ósea (BMC) CD34 + humanas primarias seleccionadas), se cultivaron BMC CD34+ durante cinco días con el anti-CD117-ADC indicado o el ADC de control de isotipo en presencia de IL-6, TPO y ligando de FLT-3. Los recuentos de células CD34+ CD90+ se determinaron mediante citometría de flujo (fig. 16).

30

Como se muestra en las fig. 15 y 16, tanto el HC-85/IC-85 ADC (es decir, Ab85) como el HC-249/IC-249 ADC (es decir, Ab249) fueron eficaces a la hora de eliminar células Kasumi-1
 (1,76 x 10⁻¹¹ M y 2,5 x 10⁻¹¹ M, respectivamente; véase la tabla 10) y células CD34+ humanas primarias *in vitro* (5,74 x 10⁻¹² M

y $6,67 \times 10^{-12}$ M, respectivamente; véase la tabla 11) y la potencia fue similar a CK6 ($1,48 \times 10^{-11}$ M en células Kasumi-1; $9,8 \times 10^{-12}$ M en células CD34+ CD90+ humanas primarias) (tablas 10 y 11).

5

Por lo tanto, los anticuerpos anticuerpo anti-CD117 Ab85 y Ab249 mostraron mejoras notables en la afinidad monovalente (fig. 12B y 12C), un comportamiento biofísico superior medido por las variantes ácidas y la hidrofobia cuando se someten a estrés térmico (fig. 13A y 13B y fig. 14A - 14E) y una potencia *in vitro* similar a la de los ADC en los ensayos de citotoxicidad en células Kasumi-1 (fig. 15) y células CD34+ CD90+ humanas primarias cuando se compararon con CK6 (fig. 16). Además, Ab85 tenía un dominio CDR3 de HC mejorado ya que se eliminó un sitio de desamidación potencial sin tener un impacto negativo en las características del anticuerpo.

10

15

Tabla 10

Anticuerpo	CI50 (M)
CK6	$1,48 \times 10^{-11}$
HC-249 / LC-249	$2,50 \times 10^{-11}$
HC-85 / LC-85	$1,76 \times 10^{-11}$

20

Tabla 11

Anticuerpo	IC50	% de eficacia	Anticuerpo	IC50	% de eficacia
CK6	$9,77 \times 10^{-12}$	70,80	HC-245 / LC-245	$5,78 \times 10^{-12}$	76,43
HC-77 / LC-77	$6,94 \times 10^{-12}$	54,38	HC-246 / LC-246	$4,53 \times 10^{-12}$	67,82
HC-79 / LC-79	$7,09 \times 10^{-12}$	63,37	HC-247 / LC-247	$8,37 \times 10^{-12}$	55,43
HC-81 / LC-	$3,77 \times 10^{-12}$	68,74	HC-248 / LC-	$6,46 \times 10^{-12}$	47,80

Anticuerpo	IC50	% de eficacia	Anticuerpo	IC50	% de eficacia
81	12		248	12	
HC-85 / LC- 85	5,74x10 ⁻ 12	71,18	HC-249 / LC- 249	6,67x10 ⁻ 12	52,01

Ejemplo 17: Ensayo de eliminación de HSC *in vivo* usando ADC anti-CD117 con afinidad mejorada

5 Se llevó a cabo un experimento *in vivo* para evaluar el anticuerpo con afinidad mejorada HC-85/IC-85 (es decir, Ab85) con un Fc modificado por ingeniería genética (es decir, una mutación de Fc H435A). La mutación H435A se asocia con una reducción en la semivida de los anticuerpos en los que se introduce. Este experimento se llevó a cabo para determinar el posible impacto de esta mutación en las características generales de un ADC de Ab85 (AB85 conjugado a una amatoxina por medio de un enlazador escindible).

15 Se llevaron a cabo ensayos de eliminación de HSC *in vivo* usando ratones NSG humanizados (adquiridos de Jackson Laboratories). Se conjugó el anticuerpo Ab85 modificado en Fc (es decir, caracterizado por una mutación H435A de Fc) como un ADC y se administró como una sola inyección de 0,3 mg/kg al modelo de ratón humanizado. Se recogió sangre en los días 0, 7 y 14 y se examinó mediante citometría de flujo. Se muestra el porcentaje de CD33+ humano de los ratones tratados o de control en relación con el nivel basal (fig. 17A). Se recogió médula ósea en el día 14 y se determinó el número de células CD34+ mediante citometría de flujo (fig. 17B).

Los resultados indican que los ratones NSG humanizados

tratados con el ADC de Ab85 modificado en Fc mostraron una eliminación significativa de células mieloides CD33+ en relación con el nivel basal, 7 y 14 días después de una sola administración del régimen de tratamiento e indican que el ADC de Ab85 modificado en Fc eliminó las células mieloides como resultado de la eliminación de células progenitoras tempranas. Además, los ratones NSG humanizados tratados con el ADC de Ab85 mostraron una eliminación significativa de HSC humanas en la médula ósea, 14 días después de una sola administración del ADC cuando se comparó con el control. Por lo tanto, el ADC de Ab85 con una región Fc modificada fue eficaz a la hora de eliminar selectivamente las células madre CD34+ y las células progenitoras CD33+.

Ejemplo 18: Los conjugados de anticuerpo-fármaco de CD117-amanitina eliminan eficazmente las HSC de humano y de primate no humano

El condicionamiento genotóxico antes del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) alogénicas y autólogas (HSCT) y la infusión de HSC autólogas con genes corregidos limita el uso de estos tratamientos potencialmente curativos debido a los riesgos de morbilidades y de mortalidad relacionados con el tratamiento, incluyendo los riesgos de infertilidad y de neoplasias malignas secundarias. CD117, que se expresa específicamente en HSC y progenitoras se internaliza rápidamente y es una diana ideal para una estrategia de condicionamiento basada en ADC. Como se ha demostrado anteriormente, una sola dosis de un ADC anti-CD117 eliminó >95 % de las HSC de médula ósea en un modelo de ratón humanizado y redujo la carga de enfermedad mientras que prolongaba la

supervivencia en un modelo de tumor de AML (Hartigan et al.,
Blood 2017 130:1894), el objetivo de este ejemplo fue
desarrollar un ADC anti-CD117 potente altamente eficaz a la
hora de eliminar HSC del hospedador con una corta semivida y
5 efectos secundarios adversos mínimos en un modelo de primate
no humano (NHP).

Las cargas citotóxicas de una variante de calicheamicina,
una pirrolobenzodiazepina (PBD) y una amanitina (AM) se
10 conjugaron en sitios específicos a un anticuerpo anti-CD117
(CK6; semivida de tipo silvestre). Los ADC se titularon y
evaluaron respecto de su citotoxicidad *in vitro* usando células
CD34+ de médula ósea humana (fig. 18). Los ADC se administraron
en dosis crecientes a ratones NSG humanizados. Se determinó la
15 eliminación de HSC y el inmunofenotipo de las células humanas
en la sangre periférica mediante citometría de flujo en el día
21 (datos no mostrados). El anti-CD117 conjugado con el
inhibidor de ARN polimerasa II, amanitina (AM), dio como
resultado una eliminación >90 % de las HSC humanas en ratones
20 NSG humanizados a 0,3 mg/kg. Los conjugados de AM también
demostraron una amplia ventana terapéutica en este modelo
(índice terapéutico de >120). Estos datos también muestran que
los ADC con calicheamicina y amanitina demuestran una
eliminación comparable de las HSC.

25

Se evaluó la eliminación de HSC en NHP mediada por
conjugado con amanitina en monos cinomolgos macho en dosis
únicas ascendentes (3/grupo). El contenido de HSC en la médula
ósea se monitorizó mediante citometría de flujo y análisis de
30 las unidades formadoras de colonias (UFC) en el día 7 o 14 y
56 después de la dosis. Se evaluaron las químicas hematológicas

y clínicas a lo largo del estudio de dos meses.

Se observaron reducciones en la diana dependientes de la dosis en las HSC fenotípicas y las UFC en la médula ósea en el día 7 después de la administración de anti-CD117-AM, observándose una eliminación de las HSC >95 % con una sola dosis de 0,3 mg/kg (fig. 19). En la periferia, se observó una reducción transitoria dependiente de la dosis en los reticulocitos en el día 4, con un mínimo de neutrófilos y monocitos en el día 18 (datos no mostrados). La severidad y la duración de la eliminación también fue dependiente de la dosis. La eliminación inducida por el anti-CD117-AM fue en la diana y dependiente de la amanitina, ya que el anticuerpo no conjugado y el isotipo-AM no tuvieron efecto (fig. 19). De forma notable, los recuentos de glóbulos blandos y linfocitos fueron estables hasta el día 56 (datos no mostrados), lo que demuestra que esta estrategia no afectará al sistema inmunitario adaptativo. El mínimo de plaquetas se produjo 4-8 días después de la infusión y fue dependiente de la dosis, transitorio y reversible. Esto también se produjo con el isotipo-AM, lo que sugiere que el efecto fue fuera de la diana.

Debido a que la semivida del anti-CD117-AM era de 5 días, se llevó a cabo un segundo estudio de escalada de la dosis con anti-CD117-AM (HC-85; LC-85) modificado por ingeniería genética para que tuviese una corta semivida (~18 h) en NHP, ya que estos pueden ser más adecuados para la situación de un trasplante. El anti-CD117-AM con una semivida más corta demostró una potencia similar en todos los parámetros celulares a 0,3 mg/kg o con una dosis fraccionada (0,3/0,2 mg/kg Q3Dx2) y se toleró bien a la dosis eficaz (fig. 20). Como cabía

esperar, el anti-CD117-AM con rápida semivida se eliminó rápidamente, con una semivida de 15-18 h. En conclusión, anti-CD117-AM muestra una potente eliminación de HSC y progenitoras en NHP *in vivo*.

5

Ejemplo 19: Los agentes de condicionamiento de conjugados de anticuerpo anti-CD117-fármaco (ADC) tienen una profunda actividad antileucémica *in vivo* en modelos de xenoinjerto de línea celular y derivados de paciente

10

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT) es una estrategia potencialmente curativa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas refractarias o de alto riesgo. Antes del trasplante, se condiciona a los pacientes con quimioterapia a altas dosis o quimioterapia e irradiación de cuerpo completo, lo que se asocia con morbilidades tempranas y tardías y un riesgo de mortalidad sustancial. Como resultado, muchos pacientes elegibles no consideran el trasplante y de aquellos que se someten a trasplante, 2/3 pueden tolerar únicamente una intensidad de condicionamiento reducida, que se asocia con tasas de recidiva aumentadas. Por lo tanto, se necesitan urgentemente agentes de condicionamiento más seguros y más eficaces con un control de la enfermedad mejorado. Para satisfacer esta necesidad, los presentes inventores desarrollaron un nuevo conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) conjugado a amanitina (AM) que se dirige a CD117 que se expresa en células madre y progenitoras hematopoyéticas y células de leucemia mieloide aguda (AML) y de síndrome mielodisplásico (MDS) en >60 % de los pacientes. El objetivo de este ejemplo fue determinar la potencia antileucémica de anti-CD117 conjugado a amanitina, un agente que se ha demostrado

anteriormente que elimina las HSPC humanas primarias *in vitro* e *in vivo* (Hartigan et al. *Blood*. 130; 1894 (2017)).

Se conjugó a amanitina un ADC que comprende el anticuerpo anti-CD117, CK6. El ADC se evaluó en tres xenoinjertos derivados de paciente (PDX) desarrollados a partir de muestras de AML de FLT-3+NPM1+ (J000106132 (fig. 21A, J000106565 (fig. 21B), J000106134 (fig. 21C)) con diversas cinéticas de crecimiento (la mediana de supervivencia de los grupos tratados con vehículo fue de 43 días (tabla 12; véase también la fig. 21A), 63 días (tabla 13; véase también la fig. 21B), 82 días (tabla 14; véase también la fig. 21C) después de la inoculación) que expresan CD117 (Jackson Laboratories).

Tabla 12

ADC	Dosis (mg/kg)	Mediana de supervivencia (Días)
PBS	--	43
Anti-CD117-AM	1	75,5
Anti-CD117-AM	0,3	55
Isotipo-AM	1	46
Anti-CD117-desnudo	1	43

Tabla 13

ADC	Dosis (mg/kg)	Mediana de supervivencia (Días)
PBS	--	82
Anti-CD117-AM	1	>225
Anti-CD117-AM	0,3	179
Isotipo-AM	1	75
Anti-CD117-desnudo	1	75

Tabla 14

ADC	Dosis (mg/kg)	Mediana de supervivencia (Días)
PBS	--	63
Anti-CD117-AM	1	106
Anti-CD117-AM	0,3	95
Isotipo-AM	1	63
Anti-CD117-desnudo	1	63

Para los tres PDX (J000106132 (fig. 21A), J000106565 (fig. 21B), J000106134 (fig. 21C)), una sola dosis intravenosa de los ADC (CD117-AM, isotipo-AM (ISO-AM), anticuerpo anti-CD117 no conjugado o vehículo de PBS) se administró a animales AML-PDX cuando se observó un 2-5 % de blastos en la sangre. Con 4-5 ratones/grupo/modelo de AML-PDX, la supervivencia aumentó significativamente en los receptores de 0,3 mg/kg de CD117-AM y 1 mg/kg de CD117-AM en comparación con los controles de vehículo (tablas 12-14; fig. 21A-21C).

Además de la eliminación de HSPC normales del hospedador, CD117-AM es un potente agente antileucémico según estos datos en modelos murinos humanizados con AML establecida. Junto con los informes previos acerca de la potencia de CD117-AM como agente de condicionamiento, este ADC no genotóxico (o variantes de CK6 con propiedades mejoradas descritas en el presente documento) puede ser útil en pacientes con enfermedad activa y en receptores de dosis reducida de condicionamiento que tienen un alto riesgo de recidiva de la enfermedad.

Ejemplo 20. Identificación de nuevos anticuerpos anti-CD117 mediante inmunización de ratas

Como tercera estrategia, para identificar nuevos anticuerpos anti-CD117, se inmunizó a 5 ratas con ADN sintético que codifica el ectodominio de CD117 humano (aa26-524; P010721) y se prepararon fusiones de hibridoma de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica. Se exploró la unión de los hibridomas a líneas celulares que expresan el ectodominio de CD117 humano (aa26-524; P010721) y el ectodominio de CD117 de mono cinomolgo (aa26-521; F6V858) para identificar anticuerpos que podrían avanzarse en la detección sistemática. Se identificaron los siguientes anticuerpos como moléculas con unión positiva a ambas líneas celulares mediante citometría de flujo: HC-17/lC-17 (es decir, Ab17), HC-18/lC-18 (es decir, Ab18), HC-19/lC-19 (es decir, Ab19), HC-20/lC-20 (es decir, Ab20), HC-21/lC-21 (es decir, Ab21), HC-22/lC-22 (es decir, Ab22), HC-23/lC-23 (es decir, Ab23), HC-24/lC-24 (es decir, Ab24), HC-25/lC-25 (es decir, Ab25), HC-27/lC-27 (es decir, Ab27) y HC-28/lC-28 (es decir, Ab28).

Para confirmar la unión a la diana deseada, los anticuerpos purificados se analizaron respecto de su unión al ectodominio de CD117 recombinante mediante interferometría de biocapas. El análisis de unión de los anticuerpos identificados de las inmunizaciones de ratas revela un amplio conjunto de cinéticas de asociación y disociación, como se demuestra en las fig. 22 y 23. Los valores de cinética aparente se proporcionan en la tabla 4 y la tabla 15. La tabla 15 proporciona una tabla que lista la afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de disociación aparente (k_{dis}) de la IgG purificada indicada dirigida contra el ectodominio de CD117 de Rhesus purificado. Según lo dispuesto anteriormente, la tabla 4

proporciona una tabla que lista la afinidad monovalente aparente (K_D), la velocidad de asociación aparente (k_{on}) y la velocidad de disociación aparente (k_{dis}) de la IgG purificada indicada (incluyendo los anticuerpos indicados en este ejemplo)

5 dirigida contra el ectodominio de CD117 humano purificado.

Tabla 15

	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)
017 (Ab17)	5,62E-10	3,07E+05	1,73E-04
018 (Ab18)	5,38E-08	2,21E+05	1,19E-02
019 (Ab19)	2,34E-09	1,77E+05	4,15E-04
020 (Ab20)	1,39E-09	4,21E+05	5,85E-04
021 (Ab21)	8,69E-10	4,10E+05	3,57E-04
022 (Ab22)	8,91E-11	1,74E+06	1,55E-04
023 (Ab23)	7,62E-09	2,80E+05	2,14E-03
024 (Ab24)	1,96E-08	3,97E+04	7,77E-04
025 (Ab25)	8,10E-10	2,41E+06	1,95E-03
027 (Ab27)	8,90E-10	3,09E+05	2,75E-04
028 (Ab28)	3,60E-09	5,21E+05	1,87E-03

Para confirmar la reactividad cruzada entre especies de

10 los anticuerpos identificados en la detección sistemática de los hibridomas de rata, los anticuerpos purificados se analizaron respecto de su unión al ectodominio de CD117 de Rhesus purificado mediante interferometría de biocapas. El análisis de unión de los anticuerpos demuestra una fuerte

15 reactividad cruzada para el conjunto de anticuerpos. El análisis de los valores cinéticos aparentes para su unión a antígeno de Rhesus (tabla 15) demuestra una fuerte correlación con las velocidades de asociación y disociación aparentes observadas para la unión al antígeno humano (tabla 4).

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 1	CDR-H1 de CK6	SYWIG
SEQ ID NO: 2	CDR-H2 de CK6 CDR-H2 de Ab249	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de CK6	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 4	CDR-L1 de CK6	RASQGISSALA
SEQ ID NO: 5	CDR-L2 de CK6	DASSLES
SEQ ID NO: 6	CDR-L3 de CK6	CQQFNSYPLT
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 8	Región variable de cadena ligera de LC-1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVSSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-2	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 9	Región variable de cadena ligera de LC-2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRTDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-3	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 10	Región variable de cadena ligera de LC-3	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLAWY QQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-4	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 11	Región variable de cadena ligera de LC-4	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGGTKVDIK

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-5	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 12	Región variable de cadena ligera de LC-5	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYLAWF QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLN SYPLTFGGG TKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-6	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 13	Región variable de cadena ligera de LC-6	AIRMTQSPSSLSASVGDRVIIACRASQGIGGALAWY QQKPGNAPKVLVYDASTLESGVPSRFSGGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGG TKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-7	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 14	Región variable de cadena ligera de LC-7	DIAMTQSPPSLSAFVGDRVTITCRASQGIISSLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTIRSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGG TKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-8	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 15	Región variable de cadena ligera de LC-8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY QQKAGKAPKVLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LSISSLQPEDFATYYCQQFN GYPLTFGGG TKVDIK
SEQ ID NO: 7	Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de HC-9	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 16	Región variable	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGIRNDLGWY

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	de cadena ligera de LC-9	QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-10	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 17	Región variable de cadena ligera de LC-10	NIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGIGTSLAWY QQKPGKPPKLLIYDASSLESGVPSRLSGSGSGTDFT LTISSSLQPEDFATYYCQQSNSYPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-11	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 18	Región variable de cadena ligera de LC-11	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGDYLTWY QQKPGKAPKVLIIYGASSLQSGVPPRFSGSGSGTDFT LTVSSSLQPEDFATYYCQQLN SYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-12	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 19	Región variable de cadena ligera de LC-12	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVRSTLAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSSLQPEDFATYYCQQFN GYPLTFQGQTRLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-13	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 20	Región variable de cadena ligera de LC-13	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-14	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 21	Región variable	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSFLAWY

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	de cadena ligera de LC-14	QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSASGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-15	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 22	Región variable de cadena ligera de LC-15	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGIGPKLLIYDASTLESGVPARFSGSGSRTDFT LTITSLQPEDFATYYCQQFNQYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-16	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 23	Región variable de cadena ligera de LC-16	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITSALAWY QEKP GKAPNLLIYDASSLESGVPSRFSGSGYGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 24	Región variable de cadena pesada de HC-17	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYAMYW VKQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSL EASANTANLQISNLKNEDTATYFCARAGLVDDYVM DAWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO: 25	Región variable de cadena ligera de LC-17	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQ QKPKDTIVSVIYKDSERPSGISDRFSGSSSGTTATL TIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 26	Región variable de cadena pesada de HC-18	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHW VNQRPGEGLWIGRIDPTNGNTISAEKFKTKATLTA DTSSHTAYLQFSQLKSDDTAIYFCALNYEGYADYWG QGVMVTGSS
SEQ ID NO: 27	Región variable de cadena ligera de LC-18	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINKYLNWY QQKVGEAPKRLIFKTNLQTGIPSRFSGSGSGTDYT LTISSLQTEDVATYFCFQYNIGYTFGAGTKVELK
SEQ ID NO: 28	Región variable de cadena pesada de HC-19	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSNYRWN WIRKFPGNKVEWMGYINSAGSTNYPNPSLKSRI SMTR DTSKNQFFLQVNSVTTEDTATYYCARSLRGYITDYS GFFDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 29	Región variable	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIFSDLAWY

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	de cadena ligera de LC-19	QQKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSGTRYSLKINSLQSEDVATYFCQQYKKNYPLTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO: 30	Región variable de cadena pesada de HC-20	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNTYIHWVNQRPGKGLEWIGRIDPANGNTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWGQGVMTVSS
SEQ ID NO: 31	Región variable de cadena ligera de LC-20	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIHKTDSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYKSGFMFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 32	Región variable de cadena pesada de HC-21	QIQLVQSGPELKKGESVKISCKASGYTFTDYAVYWVIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGAGMTKDYVMDAWGRGVLVTVS
SEQ ID NO: 33	Región variable de cadena ligera de LC-21	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQQKPKDTIVSVIYKDSERPDISDRFSGSSSGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 34	Región variable de cadena pesada de HC-22	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYLVHWVRQPPGKITLEWVGLMWNDGDTSYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMHSLQAEDTATYYCARESNLGFTYWGHGTLVTVSS
SEQ ID NO: 35	Región variable de cadena ligera de LC-22	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDDLSWYQQKPGKSPQLLIYDVTRLADGVPSRFSGSRSGTQYSLKISRPQVADSGIYYCLQSYSTPYTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 36	Región variable de cadena pesada de HC-23	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHWVHQRPGEGLEWIGRIDPTNGNTISAEKFKSKATLTADTSSNTAYMQFSQLKSDDTAIYFCAMNYEGYADYWGQGVMTVSS
SEQ ID NO: 37	Región variable de cadena ligera de LC-23	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIFKTNSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYNIGFTTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 38	Región variable de cadena pesada de HC-24	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDYYMAWVRQAPTKGLEWVATINYDGSTTYHRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCARHGDYGYHYGAYYFDYWGQGVMTVSS
SEQ ID NO: 39	Región variable	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVSLSGYNLI

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	de cadena ligera de LC-24	HWYQQRTGQQPKLLIYRASNLAPGIPARFSGSGSGT DFTLTISPVSQSDDIATYYCQQSRESWTFGGGTNLEM K
SEQ ID NO: 40	Región variable de cadena pesada de HC-25	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAIHW VKQAPGQGLRWMWINTETGKPTYADDFKGRFVFSL EASASTAHLQISNLKNEDTATFFCAGGSHWFAYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 41	Región variable de cadena ligera de LC-25	SYELIQPPSASVTLENTVSIITCSGDELSNKYAHWYQ QKPDKTILEVIYNDSERPSGISDRFSGSSSGTTAIL TIRDAQAEDEADYYCLSTFSDDDLPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 32	Región variable de cadena pesada de HC-26	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYW VIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSL ETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGAGMTKDYVM DAWGRGVLTVS
SEQ ID NO: 42	Región variable de cadena ligera de LC-26	SYELIQPPSTSVTLGNTVSLTCVGNELPKRYAYWFQ QKPDQSIVRLIYDDRRPSGISDRFSGSSSGTTATL TIRDAQAEDEAYYYCHSTYTDDKVPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 43	Región variable de cadena pesada de HC-27	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSNYDMAW VRQAPTRGLEWVASISYDGITAYYRDSVKGRFTISR ENAKSTLYLQLVSLRSEDATYYCTTEGGYVYSGPH YFDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 44	Región variable de cadena ligera de LC-27	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVITITCRASQDVGIFVNW QQKPGRSPPRMIYRATNLADGVPSRFSGSRSGSDYS LTISSLESDVADYHCLQYDEFFPRTFGGGTKLELK
SEQ ID NO: 45	Región variable de cadena pesada de HC-28	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNTYIIHW VNQRPGKGLEWIGRIDPANGNTIYAEKFKSKVTLTA DTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWG QGVMVTVSS
SEQ ID NO: 46	Región variable de cadena ligera de LC-28	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYLNWY QQKLGEAPKRLIHKTNSLQPGFPSRFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDVAAYFCFQYNSGFTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 47	Región variable de cadena pesada de HC-29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYIIHW VRQAPGQGLEWMGMNPHSGDTGYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELESSLRSEDATAVYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 48	Región variable de cadena ligera de LC-29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNELGWY QQKPGKAPKLLIYAASNLSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYDNLPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49	Región variable de cadena pesada de HC-30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYLLHW VRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQNFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLLVTVSSAS
SEQ ID NO: 50	Región variable de cadena ligera de LC-30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNQYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 51	Región variable de cadena pesada de HC-31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYLLHW VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLLVTVSSAS
SEQ ID NO: 52	Región variable de cadena ligera de LC-31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASELETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNQYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 53	Región variable de cadena pesada de HC-32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHW VRQAPGQGLEWMGWLNPSSGGTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYDGYEG AFDIWGQGTLLVTVSSAS
SEQ ID NO: 54	Región variable de cadena ligera de LC-32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNQYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	Región variable de cadena pesada de HC-33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLLVTVSSAS
SEQ ID NO: 56	Región variable de cadena ligera de LC-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	Región variable de cadena pesada de HC-34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTNYAQNFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNAYEG AFDIWGQGTLLVTVSSAS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 58	Región variable de cadena ligera de LC-34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQVNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	Región variable de cadena pesada de HC-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGVINPTVGGANYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNEYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 60	Región variable de cadena ligera de LC-35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYLWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 61	Región variable de cadena pesada de HC-36	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSCKASGYTFSSYYMHW VRQAPGQGLEWMGVINPNGAGTNFAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 50	Región variable de cadena ligera de LC-36	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 62	Región variable de cadena pesada de HC-37	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYMHW VRQAPGQGLEWMGWINPTGGGTNYAQNFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 63	Región variable de cadena ligera de LC-37	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDVSWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPTIFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 64	Región variable de cadena pesada de HC-38	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHW VRQAPGQGLEWMGMINPSGGSTNYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNDYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 65	Región variable de cadena ligera de LC-38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDWLAWY QQKPGKAPKLLIYEASNLEGGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 66	Región variable de cadena pesada de HC-39	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSAYYIIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYGGYEG AFDIWDQGTLVTVSSAS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 67	Región variable de cadena ligera de LC-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDYVAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPIITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 68	Región variable de cadena pesada de HC-40	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISV DKSNSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 69	Región variable de cadena ligera de LC-40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTYFT LTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 70	Región variable de cadena pesada de HC-41	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFNSWIAW VRQMPGKGLEWMGIIYPSDSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLEASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 71	Región variable de cadena ligera de LC-41	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSEYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO: 72	Región variable de cadena pesada de HC-42	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSYWIGW VRQMPGKGLEWMGIMYPGDS TRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNAYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 73	Región variable de cadena ligera de LC-42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNWLAWY QQKPGKAPKLLIYDAFILQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCLQLNSEYPLTFGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 74	Región variable de cadena pesada de HC-43	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNWIAWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSETRYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYGYEGA FDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 75	Región variable de cadena ligera de LC-43	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDNLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 76	Región variable de cadena pesada de HC-44	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSYWIGW VRQMPGKGLEWMGVIYPDDSETRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 77	Región variable de cadena ligera de LC-44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIRDDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 78	Región variable de cadena pesada de HC-45	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTYIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSGTRYSPSFQGQVTISAD KAISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHSRGYNGYEGA FDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 79	Región variable de cadena ligera de LC-45	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPVTFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 80	Región variable de cadena pesada de HC-46	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIHPADSDTRYNPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 81	Región variable de cadena ligera de LC-46	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 82	Región variable de cadena pesada de HC-47	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNYWIAW VRQMPGKGLEWMGIIYPDNSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYDGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 83	Región variable de cadena ligera de LC-47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSDLAWY QQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLSFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 84	Región variable de cadena pesada de HC-48	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASYWIGW VRQMPGKGLEWMGITYPGDSETRYNPSQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYGGYEGA FDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 85	Región variable de cadena ligera de LC-48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 86	Región variable de cadena pesada de HC-49	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSSAS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 87	Región variable de cadena ligera de LC-49	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSISNWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-74	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 88	Región variable de cadena ligera de LC-74	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-75	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 89	Región variable de cadena ligera de LC-75	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-76	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 90	Región variable de cadena ligera de LC-76	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-77	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 91	Región variable de cadena ligera de LC-77	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-78	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 92	Región variable de cadena ligera de LC-78	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-79	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 93	Región variable de cadena ligera de LC-79	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-80	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 94	Región variable de cadena ligera de LC-80	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-81	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 95	Región variable de cadena ligera de LC-81	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-82	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 96	Región variable de cadena ligera de LC-82	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-83	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 97	Región variable de cadena ligera de LC-83	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-84	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 97	Región variable de cadena ligera de LC-84	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 98	Región variable de cadena pesada de HC-245	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGTTLVTVSS
SEQ ID NO: 99	Región variable de cadena ligera de LC-245	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNQYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-246	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 99	Región variable de cadena ligera de LC-246	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNQYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 7	Región variable de cadena pesada de HC-247	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 100	Región variable de cadena ligera de LC-247	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGISDYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 98	Región variable de cadena pesada de HC-248	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGTTLVTVSS

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 101	Región variable de cadena ligera de LC-248	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 98	Región variable de cadena pesada de HC-249	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 102	Región variable de cadena ligera de LC-249	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 143	Región variable de cadena pesada de Ab 85	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRSDTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 144	Región variable de cadena ligera de Ab 85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 145	CDR-H1 de Ab85	NYWIG
SEQ ID NO: 146	CDR-H2 de Ab85	IINPRSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO: 147	CDR-H3 de Ab85	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 148	CDR-L1 de Ab85	RSSQGIRSDLG
SEQ ID NO: 149	CDR-L2 de Ab85 CDR-L2 de Ab249	DASNLET
SEQ ID NO: 150	CDR-L3 de Ab85	QQANGFPLT
SEQ ID NO: 151	Región variable de cadena pesada de Ab 86	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGSDDIRYSPSLQGQVTISV DTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 152	Región variable de cadena ligera de Ab 86	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 145	CDR-H1 de Ab86	NYWIG
SEQ ID NO: 153	CDR-H2 de Ab86	I IYPGSDDIRYSPSLQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab86	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 154	CDR-L1 de Ab86	RASQGIGDSLA

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 149	CDR-L2 de Ab86	DASNLET
SEQ ID NO: 155	CDR-L3 de Ab86	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 143	Región variable de cadena pesada de Ab 87	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRSDTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 156	Región variable de cadena ligera de Ab 87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 145	CDR-H1 de Ab87	NYWIG
SEQ ID NO: 146	CDR-H2 de Ab87	IINPRSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO: 147	CDR-H3 de Ab87	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 157	CDR-L1 de Ab87	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO: 5	CDR-L2 de Ab87	DASSLES
SEQ ID NO: 155	CDR-L3 de Ab87	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 158	Región variable de cadena pesada de Ab 88	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSLTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 156	Región variable de cadena ligera de Ab 88	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 145	CDR-H1 de Ab88	NYWIG
SEQ ID NO: 159	CDR-H2 de Ab88	IIYPGDSLTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab88	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 157	CDR-L1 de Ab88	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO: 5	CDR-L2 de Ab88	DASSLES
SEQ ID NO: 155	CDR-L3 de Ab88	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 160	Región variable de cadena pesada de Ab89	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS TRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 152	Región variable de cadena ligera de Ab89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGGTKVEIK

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 145	CDR-H1 de Ab89	NYWIG
SEQ ID NO: 2	CDR-H2 de Ab89	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab89	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 154	CDR-L1 de Ab89	RASQGIGDSL A
SEQ ID NO: 149	CDR-L2 de Ab89	DASNLET
SEQ ID NO: 155	CDR-L3 de Ab89	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 161	Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de CK6	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA GKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEG AFDIWGQGTMTVTSS
SEQ ID NO: 162	Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de CK6	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 163	CDR-H1 de Ab77	TYWIG
SEQ ID NO: 2	CDR-H2 de Ab77	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab77	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 164	CDR-L1 de Ab77	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 165	CDR-L2 de Ab77	DASILES
SEQ ID NO: 166	CDR-L3 de Ab77	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 163	CDR-H1 de Ab79	TYWIG
SEQ ID NO: 2	CDR-H2 de Ab79	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab79	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 167	CDR-L1 de Ab79	RASQGVGSALA
SEQ ID NO: 165	CDR-L2 de Ab79	DASILES
SEQ ID NO: 166	CDR-L3 de Ab79	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 163	CDR-H1 de Ab81	TYWIG
SEQ ID NO: 2	CDR-H2 de Ab81	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CDR-H3 de Ab81	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 164	CDR-L1 de Ab81	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 168	CDR-L2 de Ab81	DASTLES

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 166	CDR-L3 de Ab81	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 169	Región constante de cadena pesada (Tipo silvestre (TS))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE LL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVV D VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN H YTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 170	Región constante de cadena pesada con mutaciones L234A, L235A (LALA) (mutaciones en negrita)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 171	Región constante de cadena pesada con la mutación D265C (mutación en negrita)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE LL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVV C VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 172	Región constante de cadena pesada con la mutación H435A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE LL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	(mutación en negrita)*	VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSGFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN A YTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 173	Región constante de cadena pesada: región Fc modificada con las mutaciones L234A, L235A, D265C (mutaciones en negrita)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVV C VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSGFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 174	Región constante de cadena pesada: región Fc modificada con las mutaciones L234A, L235A, D265C, H435A (mutaciones en negrita)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVV C VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSGFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN A YTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 175	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab85; región constante subrayada	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGTLVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u> <u>TAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHT</u> <u>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTC</u> <u>VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYN</u> <u>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u>

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
		<u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 176	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab85; región constante subrayada; región Fc modificada con las mutaciones L234A, L235A (mutaciones en negrita)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGT LVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u> <u>TAALGCLVKDYFPEPVT</u> SWNSGALTSGVHTFPAVL <u>QSSGLYSLSSV</u> TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK <u>V</u> DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPK <u>PKDTLMISRTPEV</u> TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 177	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab85: región constante subrayada; región Fc modificada con las mutaciones L234A, L235A, D265C (mutaciones en negrita)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGT LVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u> <u>TAALGCLVKDYFPEPVT</u> SWNSGALTSGVHTFPAVL <u>QSSGLYSLSSV</u> TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK <u>V</u> DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPK <u>PKDTLMISRTPEV</u> TCVVV C VSHEDPEVKFNWYVDGV <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 178	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab85	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGW VRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEG AFDIWGQGT LVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u>

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
	(mutante de LALA - D265C - H435A); región constante subrayada	<u>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNAYTOKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 179	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab249; región constante subrayada	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG <u>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTOKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 180	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab249; región constante subrayada (mutaciones LALA) *	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG <u>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTOKSLSLSPGK</u>

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 181	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab249; región constante subrayada (mutaciones LALA - D265C) *	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGT LVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u> <u>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 182	Secuencia de cadena pesada de longitud completa de Ab249; región constante subrayada; (mutaciones LALA - D265C - H435A) *	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGLGYNGYEG AFDIWGQGT LVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG</u> <u>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK</u> <u>VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPK</u> <u>PKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGV</u> <u>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</u> <u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</u> <u>YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS</u> <u>VMHEALHNA~~Y~~TQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO: 183	Región constante de cadena ligera	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 184	Cadena ligera de longitud completa de Ab85; región constante subrayada	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKEIKR <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT</u> <u>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

Identificador de secuencia	Descripción	Secuencia de aminoácidos
SEQ ID NO: 185	Cadena ligera de Ab249; región constante subrayada	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIKR <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLT</u> <u>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
SEQ ID NO: 186	HC-CDR1 de Ab249	TSWIG
SEQ ID NO: 187	HC-CDR3 de Ab249	HGLGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 188	LC-CDR1 de Ab249	RASQGIGSALA
SEQ ID NO: 189	LC-CDR3 de Ab249	CQQLNGYPLT

Otras realizaciones

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente
5 mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan al presente documento por referencia como si se indicase que cada publicación o solicitud de patente independiente se incorpora por referencia.

10 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que tiene la capacidad de modificaciones adicionales y la presente solicitud pretende abarcar cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los
15 principios de la invención e incluyendo dichas desviaciones de la invención que provienen de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece la invención y pueden aplicarse a las características esenciales expuestas anteriormente en el presente documento y sigue el alcance de las reivindicaciones.

20

Otras realizaciones se encuentran en las

reivindicaciones.

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

15

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

20

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

25

30

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

5

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

5. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de
15 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:
20 147; 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
25 de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.

6. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como
30 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.

7. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de
5 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;
10 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
15 de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.

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

9. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión
25 a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende
30 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
5 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155.

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

11. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de
15 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.

20

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

13. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de
30 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.

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

10

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

15

20

25

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

30

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

18. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de
10 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;
15 y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 164, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 168 y un dominio CDR3 que comprende la
20 secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 166.

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

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

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

10

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

15

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

20

25

30

23. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 91.

24. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena pesada descritos en la tabla 1, la tabla 6 y la tabla 8 y una cadena ligera que comprende los conjuntos de CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestos en las secuencias de aminoácidos de cadena ligera descritas en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.

25. Un anticuerpo anti-CD117 aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada como se expone en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8 y una cadena ligera que comprende la región variable de cadena ligera como se expone en la tabla 1, la tabla 6 o la tabla 8.

26. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno, tiene una velocidad de disociación (K_{OFF}) de 1×10^{-2} a 1×10^{-3} , de 1×10^{-3} a 1×10^{-4} , de 1×10^{-5} a 1×10^{-6} , de 1×10^{-6} a 1×10^{-7} o de 1×10^{-7} a 1×10^{-8} medida mediante interferometría de biocapas (BLI).

27. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno, 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.
28. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.
29. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.
30. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el anticuerpo es una IgG.
31. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 30, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4.

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

5

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

10

15

34. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que comprende una región Fc que comprende al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234AA y L235A (numeración según el índice de EU).

20

35. El anticuerpo anti-CD117 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 34, en donde la región Fc comprende las sustituciones de aminoácidos D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

25

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

30

37. Un anticuerpo anti-CD117 humano que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 185 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 179, la SEQ ID NO: 180, la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 182.

38. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que comprende administrar el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 al paciente humano.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el paciente humano necesita un trasplante de células madre hematopoyéticas.

40. Un método de tratamiento de un sujeto humano que tiene un cáncer hematológico que comprende administrar el anti-CD117 o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 al sujeto humano que tiene el cáncer hematológico.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el cáncer hematológico es leucemia.

42. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y un portador farmacéuticamente aceptable.

43. 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 1-37.

5

44. El conjugado de la reivindicación 43, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en amatoxina, exotoxina A de *Pseudomonas*, desBouganina, toxina diftérica, saporina, maitansina, un maitansinoide, una

10 auristatina, una antraciclina, una calicheamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiazepina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, una indolinobenzodiazepina y un dímero de indolinobenzodiazepina.

15

45. El conjugado de la reivindicación 44, en donde la amatoxina se selecciona entre el grupo que consiste en α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ε -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico y proamanulina.

20

46. 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

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

30 comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 148, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de

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

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

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

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

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

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

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

 (vii) una región variable de cadena pesada que comprende
10 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
15 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
20 SEQ ID NO: 155;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.

47. El ADC de la reivindicación 46, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una amatoxina, una
15 auristatina, una maitansina, un maitansinoide, una pirrolobenzodiazepina y un dímero de pirrolobenzodiazepina.

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

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

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

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

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

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

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

5 SEQ ID NO: 155;

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

10 (vii) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 159 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
15 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
20 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;

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

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

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

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

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

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

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

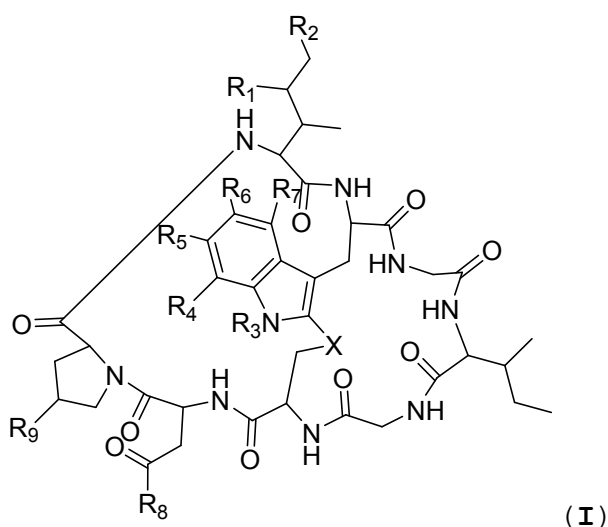
(xiv) una región variable de cadena pesada que comprende

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

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

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

49. El ADC de la reivindicación 48, en donde el Am-L-Z está
representado por la fórmula (I)



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;

$$X \text{ es } -S-, -S(O)- \text{ o } -SO_2-;$$

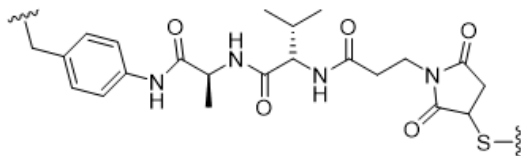
5 R_D es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituído,
heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituído, alquenilo C₂-C₆
opcionalmente sustituído, heteroalquenilo C₂-C₆ opcionalmente
sustituído, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituído,
heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituído, cicloalquilo
10 opcionalmente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

15 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,
 20 heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, -(C=O)-
 , un péptido o una combinación de los mismos; y

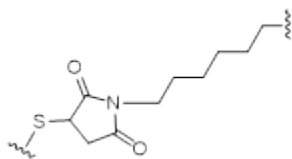
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_c .

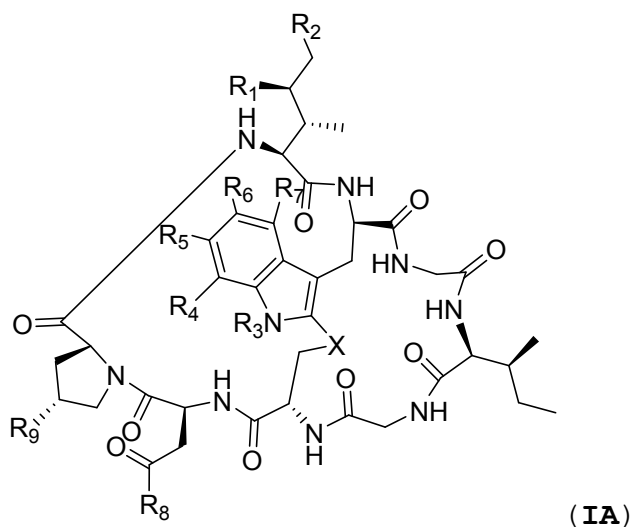
50. El ADC de la reivindicación 49, en donde L-Z es



o



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



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

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de
10 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 ,
15 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;

20 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,

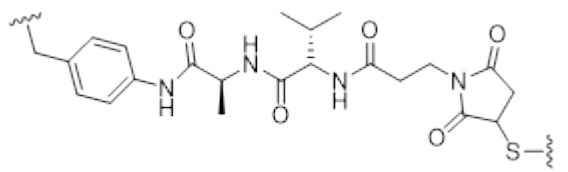
heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 L es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenos C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenos C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenos C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilenos opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos
 10 opcionalmente sustituido, arilenos opcionalmente sustituido, heteroarilenos opcionalmente sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

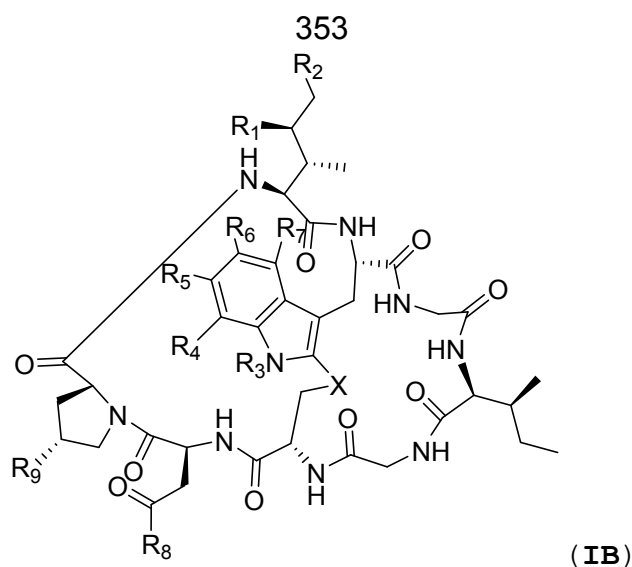
Z es un resto químico formado a partir de una reacción de
 15 acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.

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



53. El ADC de la reivindicación 48, en donde Am-L-Z está representado por la fórmula (**1B**).



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 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
 20 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
 opcionalmente sustituido;

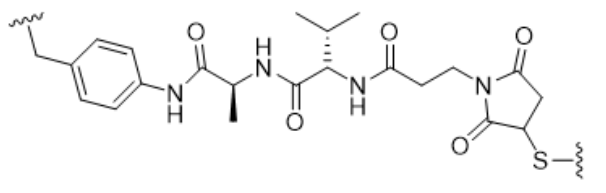
L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
 heteroalquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂-
 25 C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C₂-C₆

opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

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

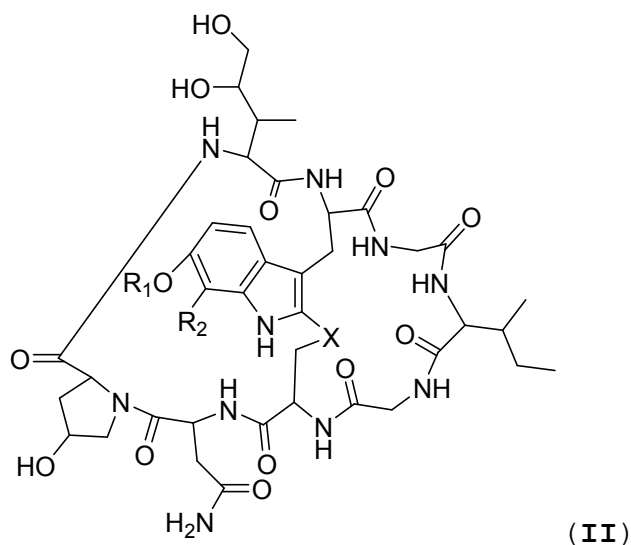
en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.

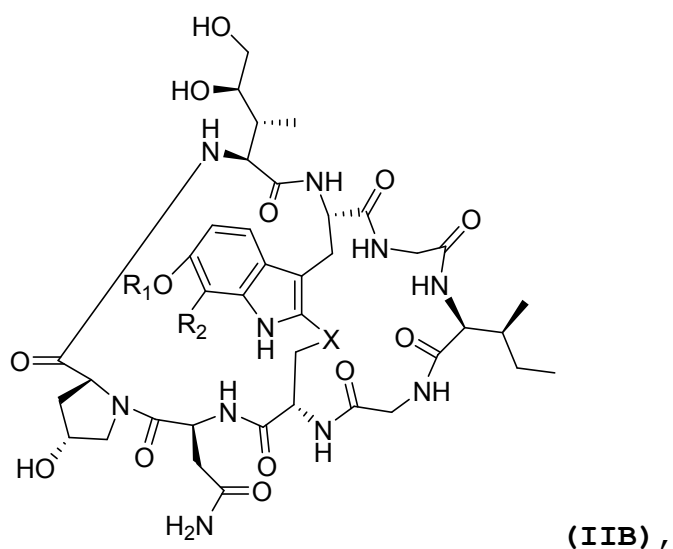
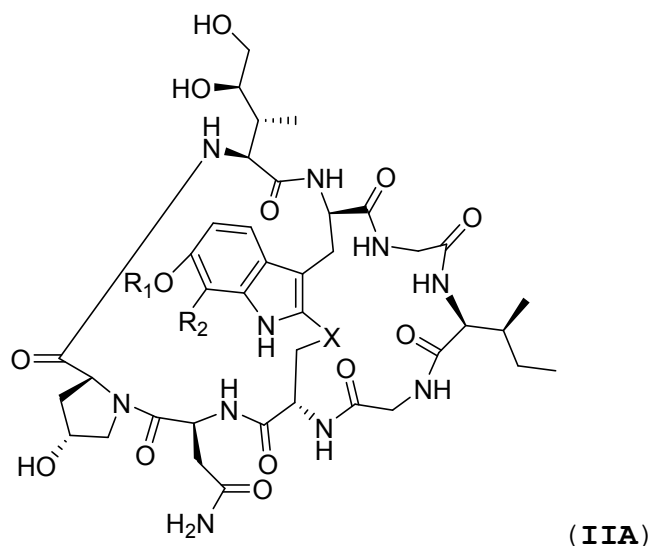
54. El método de la reivindicación 53, en donde L-Z es



15

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





en donde X es S, SO o SO₂;

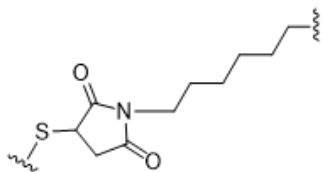
R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo
 5 o al fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un
 resto químico Z, formado a partir de una reacción de
 acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el
 enlazador y un sustituyente reactivo presente en un anticuerpo
 o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

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

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

56. El ADC de la reivindicación 55, en donde X es SO, R_1 es el enlazador y R_2 es H.

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



58. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 48-57, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga a la amatoxina mediante un resto de cisteína en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

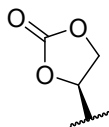
59. El ADC de la reivindicación 58, en donde el resto de cisteína se introduce mediante una mutación en el dominio Fc del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

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

61. El ADC de la reivindicación 49, 51 o 53, en donde R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

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



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

R_5 es OR_C ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH.

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

R_3 es R_C ;

R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u Oalquilo C_1-C_6 ;

- 10 R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH.

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

- 15 R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 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.

20

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

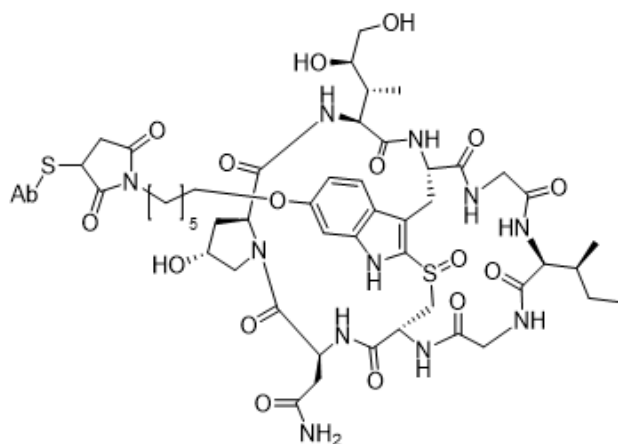
R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;

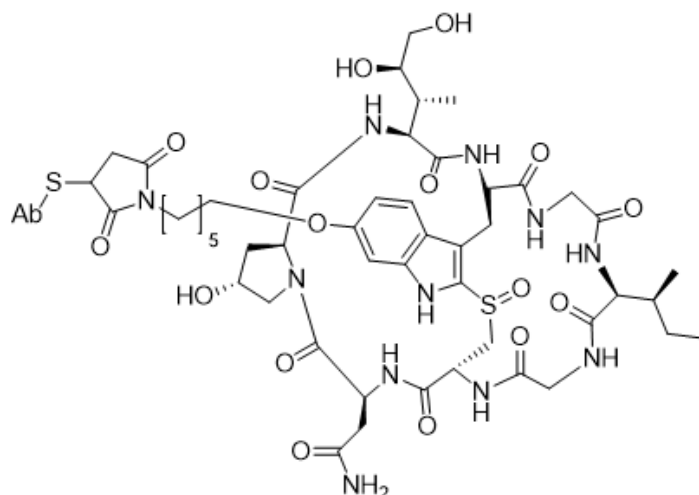
- 25 R_8 es OR_C o NHR_C ; y

R_9 es H u OH.

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



o



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

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

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

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

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

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

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

(vi) una región variable de cadena pesada que comprende

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

(vii) una región variable de cadena pesada que comprende

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;

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

20 (ix) una región variable de cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 145, un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
25 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
30 CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 155;

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

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

 (xii) una región variable de cadena pesada que comprende
10 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
15 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
20 en la SEQ ID NO: 189;

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

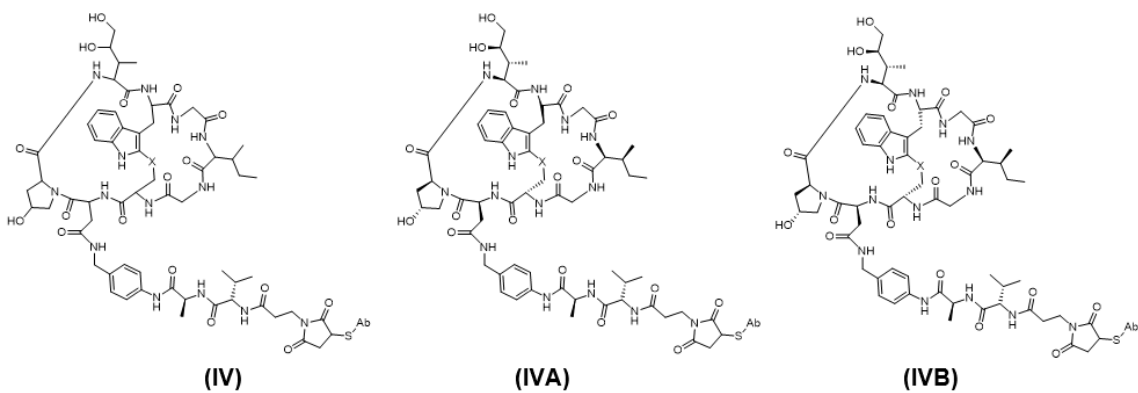
25 (xiv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 99;

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

secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100;
o

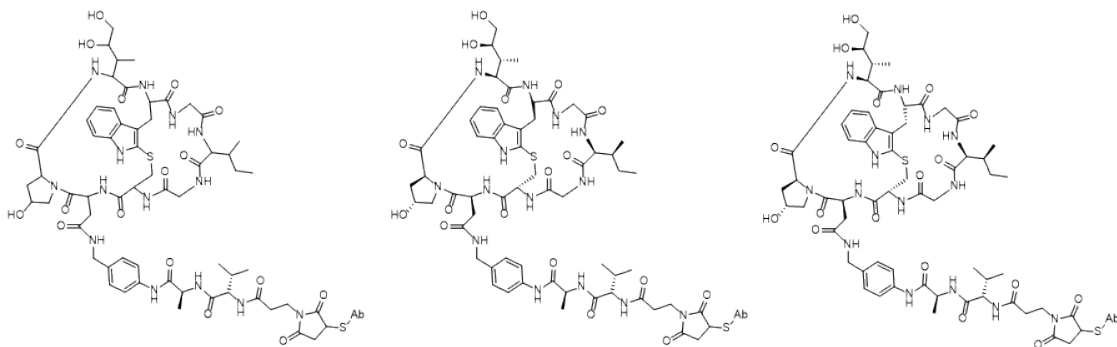
(xvi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 98
5 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 101.

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



10

en donde X es S, SO o SO₂; o



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

15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xiv) una región variable de cadena pesada que comprende

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

(xv) una región variable de cadena pesada que comprende

5 la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 100; o

(xvi) una región variable de cadena pesada que comprende
10 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.

67. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66,
15 en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se internaliza por una célula CD117+.

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

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

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

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

72. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-71, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es humano.

20

73. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-72, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto.

74. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-73,
25 en donde el anticuerpo es una IgG.

75. El ADC de la reivindicación 74, en donde la IgG es una IgG1 o una IgG4.

30 76. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-75, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del

mismo es un anticuerpo monoclonal.

77. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-76, 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 una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 183.

10

78. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-77, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región Fc que comprende al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en D265C, H435A, L234AA y L235A (numeración según el índice de EU).

15

79. El ADC de la reivindicación 78, en donde la región Fc comprende D265C, L234A y L235A (numeración según el índice de EU).

20

80. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-76, en donde el anticuerpo es un anticuerpo intacto que comprende o bien

25

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

30

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

pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 179, la SEQ ID NO: 180, la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 182.

- 5 81. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-80.
- 10 82. Un método para eliminar una población de células CD117+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del ADC de una cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 46-80 antes de que el
- 15 paciente reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.
83. Un método que comprende:
- a. administrar a un paciente humano el ADC de una cualquiera
- 20 de las reivindicaciones 46-80, en una cantidad suficiente para eliminar una población de células CD117+ en el paciente; y
- b. posteriormente administrar al paciente un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.
- 25 84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el CD117 es GNNK+ CD117.
85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde el ADC se internaliza por una célula cancerosa,
- 30 una célula autoinmunitaria o una célula madre hematopoyética después de la administración al paciente.

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

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

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

20

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

30

90. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-

89, en donde el paciente padece un trastorno de células madre.

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

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

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

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

20

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

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

30 97. El método de la reivindicación 96, en donde el cáncer se
selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma,

mieloma múltiple y neuroblastoma.

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

5

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

10

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

15

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

20

25

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

30

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

diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad

5 autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behçet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de disfunción inmunitaria y fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante

10 inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, esprúe celíaco-dermatitis herpetiforme, enfermedad de las aglutininas frías, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-

15 fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía de IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de

20 Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclonía-mioclonía, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis,

25 cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis

30 temporal, la colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.

104. Una composición farmacéutica que comprende el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 46-76 y un portador farmacéuticamente aceptable.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ELIMINACIÓN DE CÉLULAS CD117+

5 La invención proporciona composiciones y métodos útiles para la eliminación de células CD117+ y para el tratamiento de diversas enfermedades hematopoyéticas, trastornos metabólicos, cánceres, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML) y enfermedades autoinmunitarias, entre otros. En el presente
10 documento se describen anticuerpos, fragmentos de unión a antígeno y conjugados de los mismos que pueden aplicarse para efectuar el tratamiento de estas afecciones, por ejemplo, eliminando una población de células CD117+ en un paciente, tal como un ser humano. Las composiciones y métodos descritos en
15 el presente documento pueden usarse para tratar directamente un trastorno, por ejemplo, eliminando una población de células cancerosas o células autoinmunitarias CD117+. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento también pueden usarse para preparar a un paciente para la
20 terapia de trasplante de células hematopoyéticas y para mejorar el injerto de trasplantes de células madre hematopoyéticas eliminando de manera selectiva las células madre hematopoyéticas endógenas antes del procedimiento de trasplante.

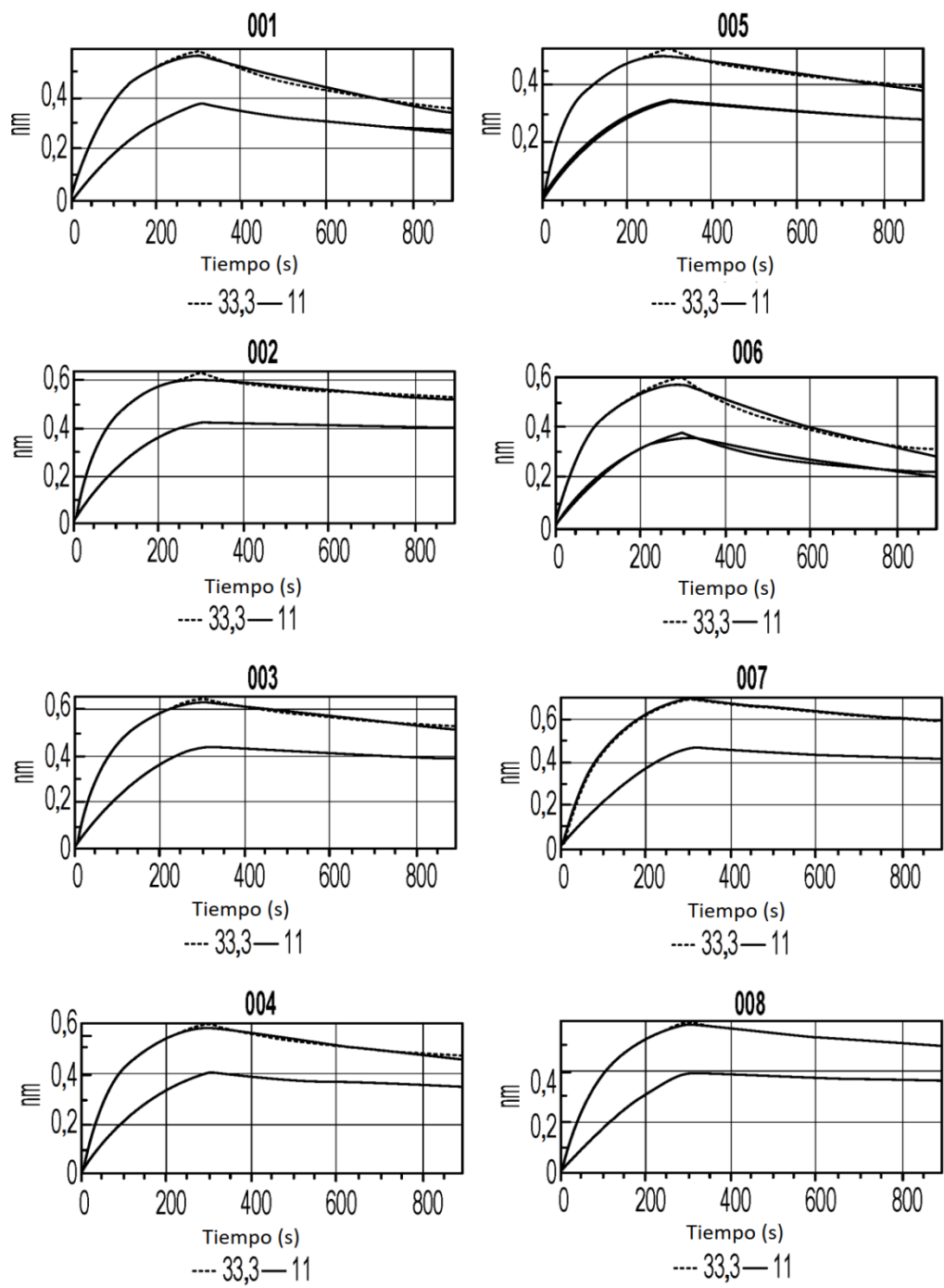


FIG. 1

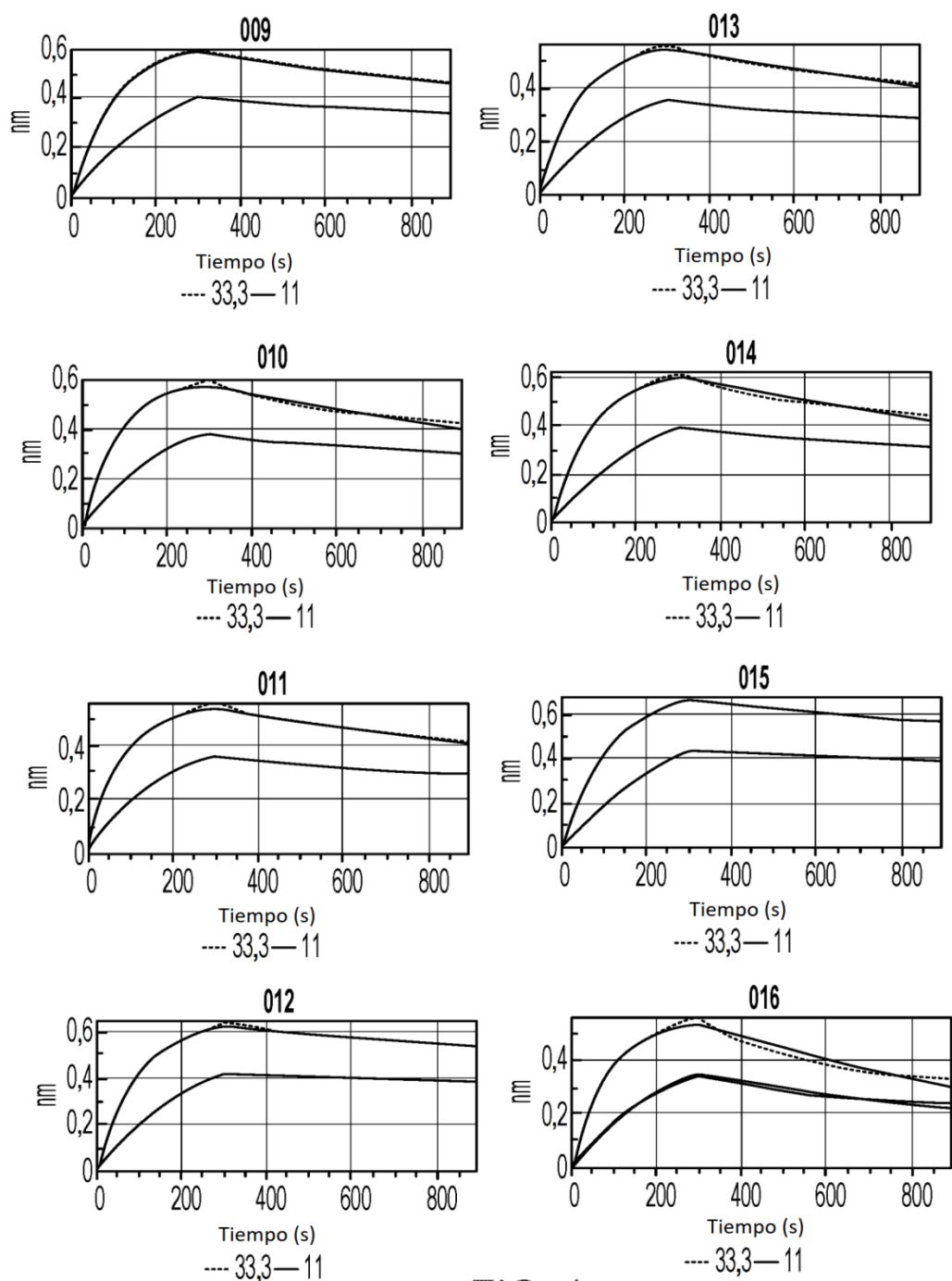


FIG. 1
CONTINUACIÓN

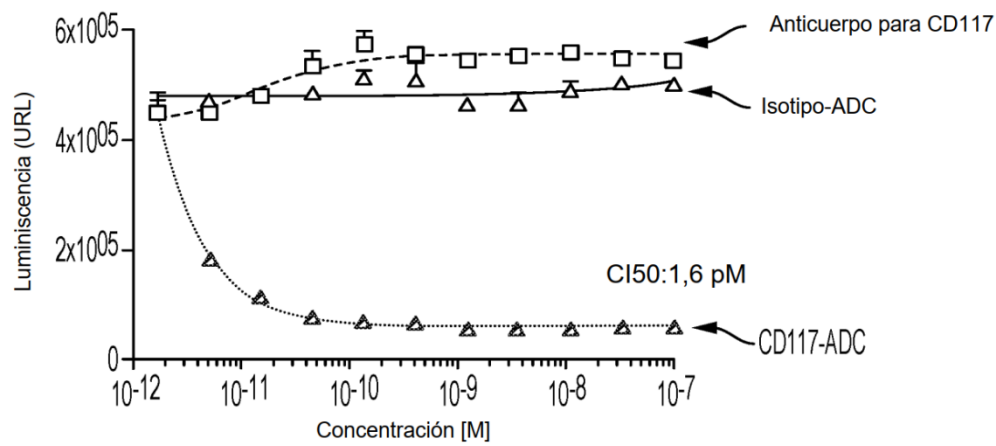


FIG. 2A

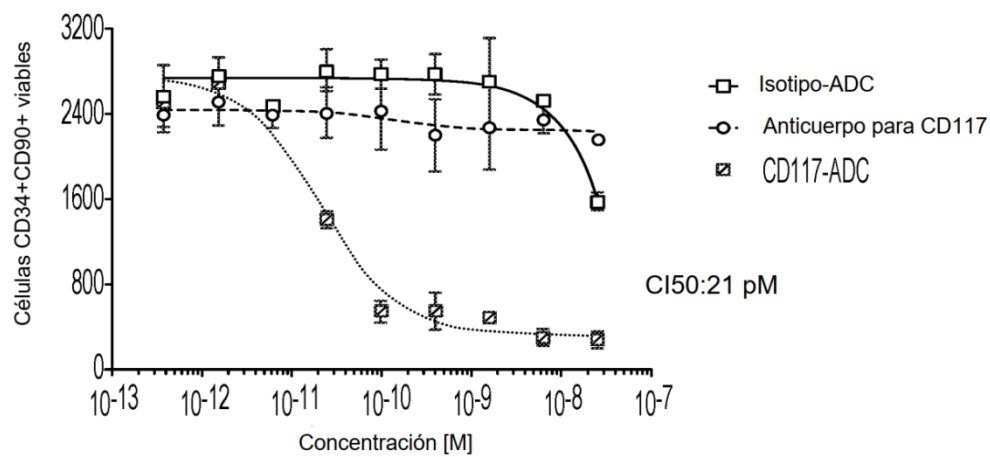


FIG. 2B

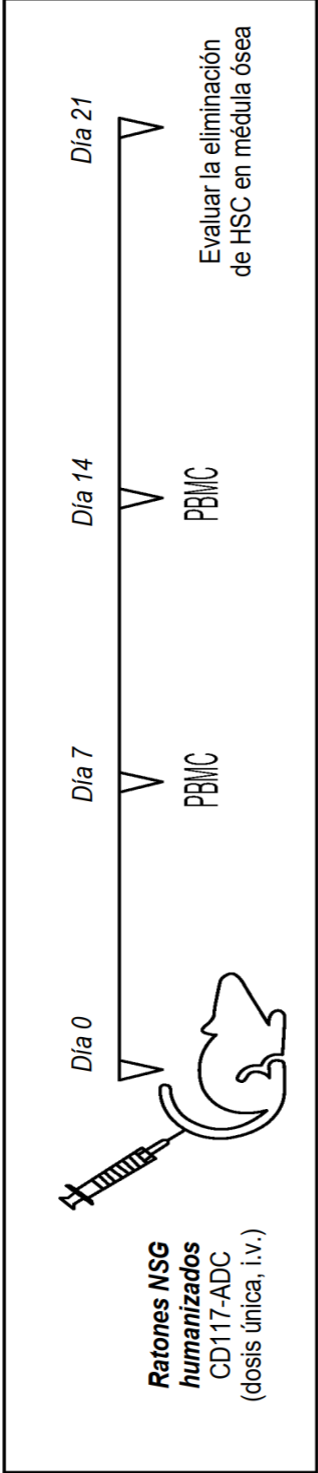


FIG. 3A

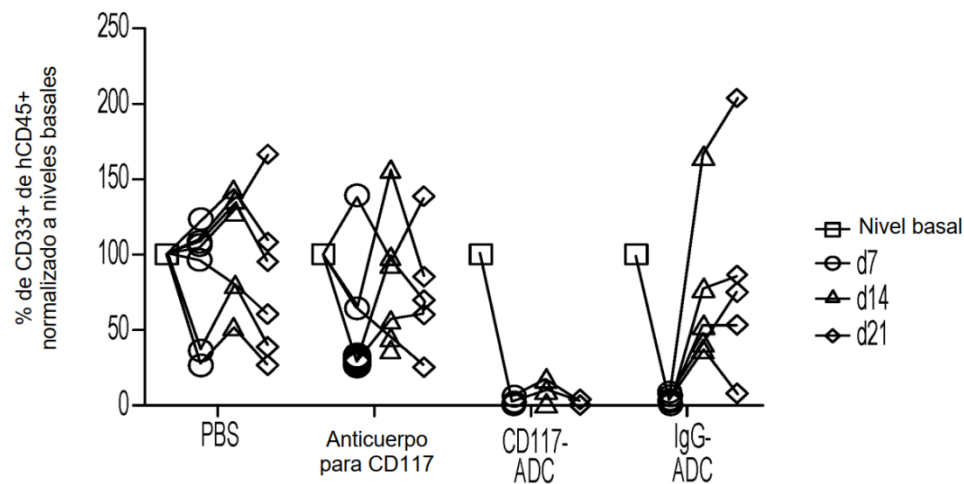


FIG. 3B

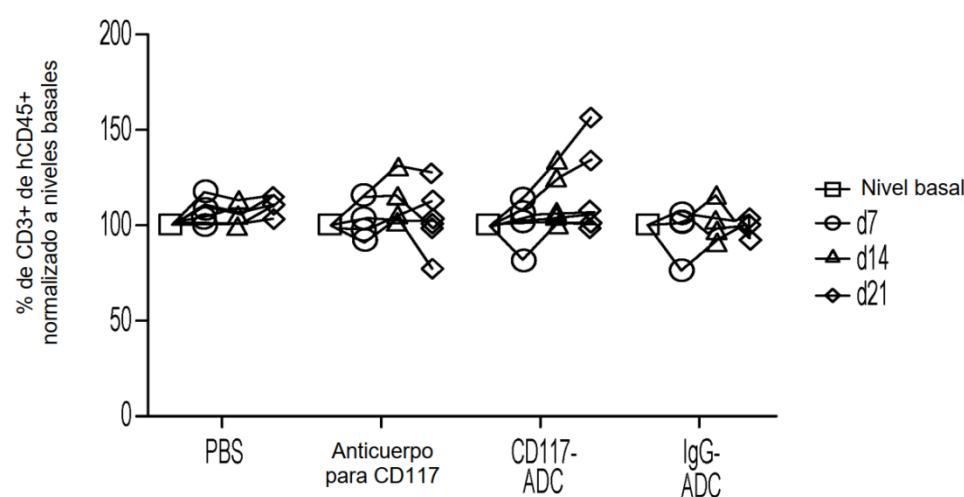


FIG. 3C

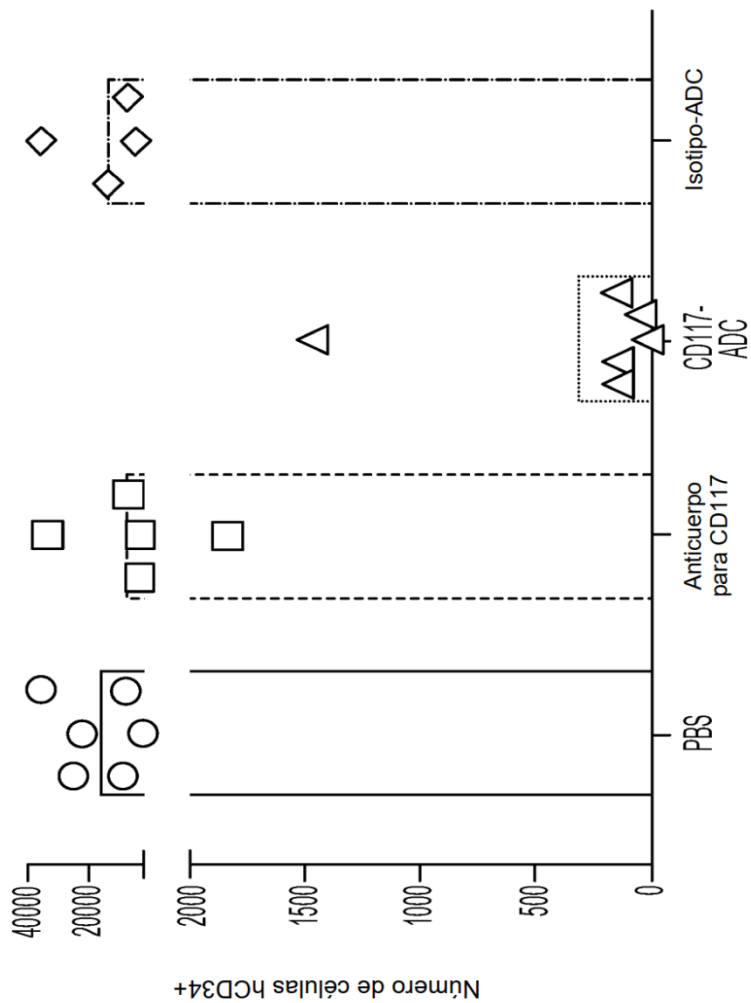


FIG. 3D

Células Kasumi-1 *in vivo* (MO)

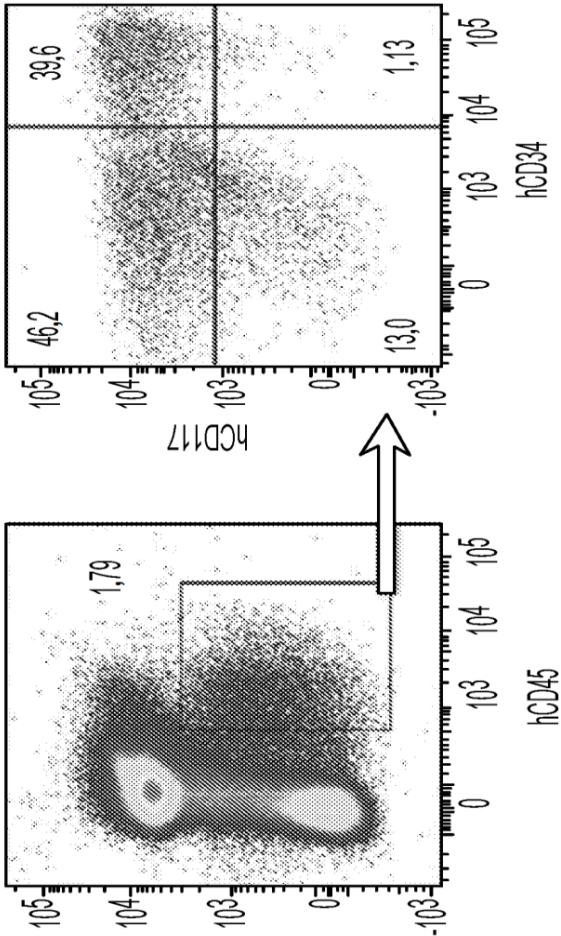


FIG. 4B

Células Kasumi-1
en cultivo

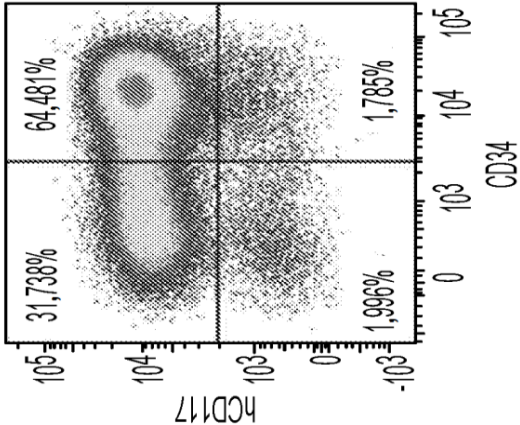


FIG. 4A

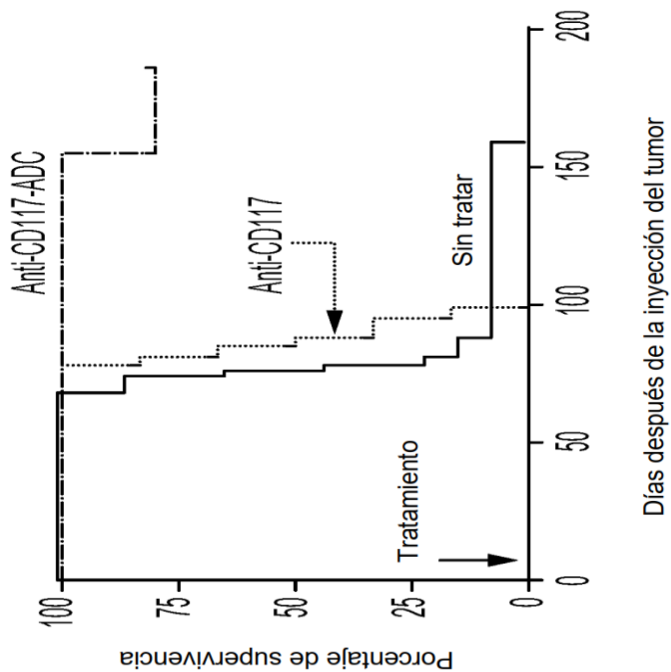


FIG. 4C

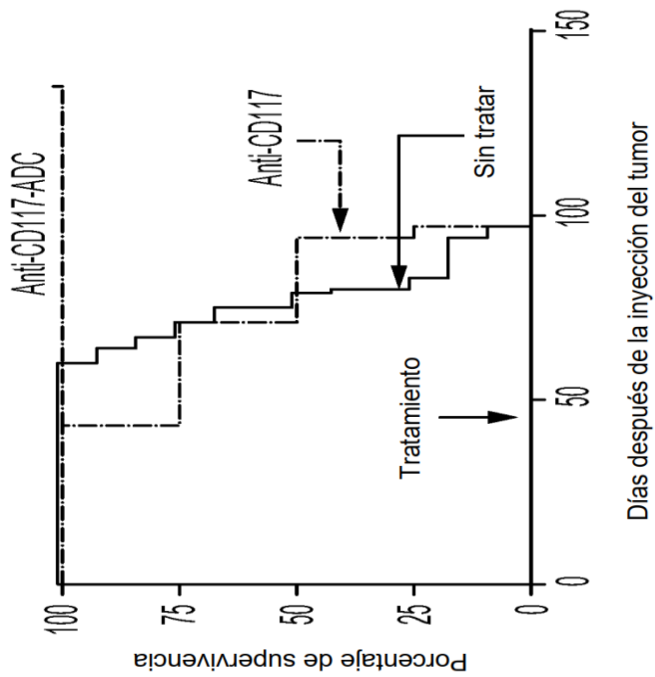


FIG. 4D

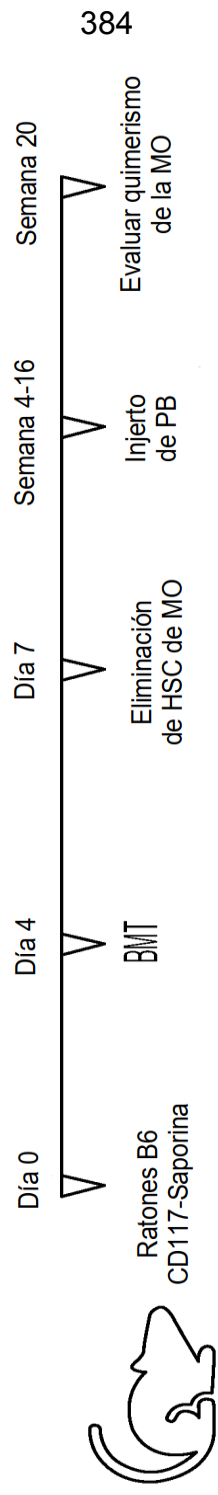


FIG. 5A

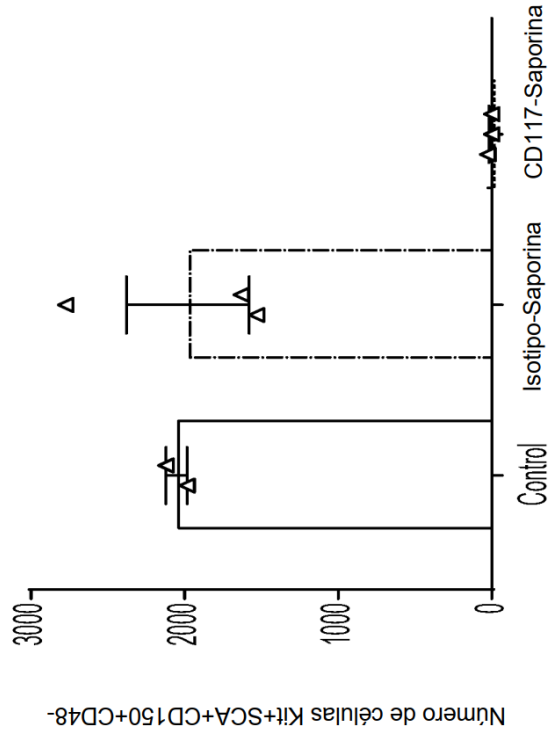


FIG. 5B

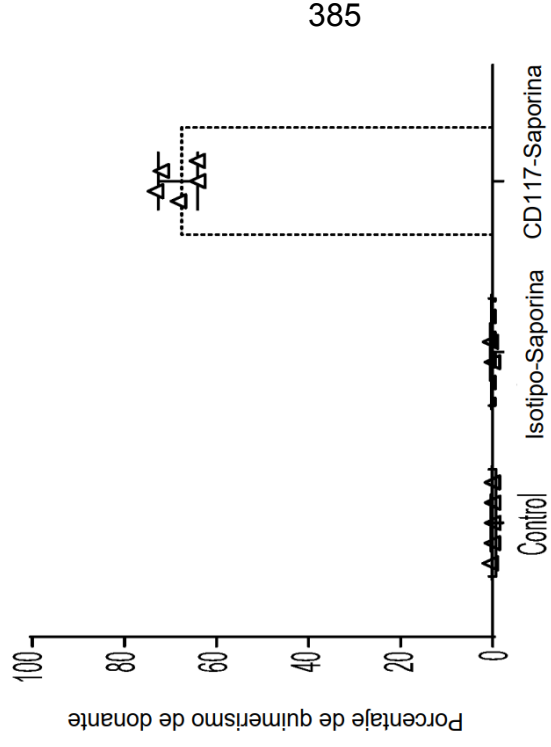


FIG. 5C

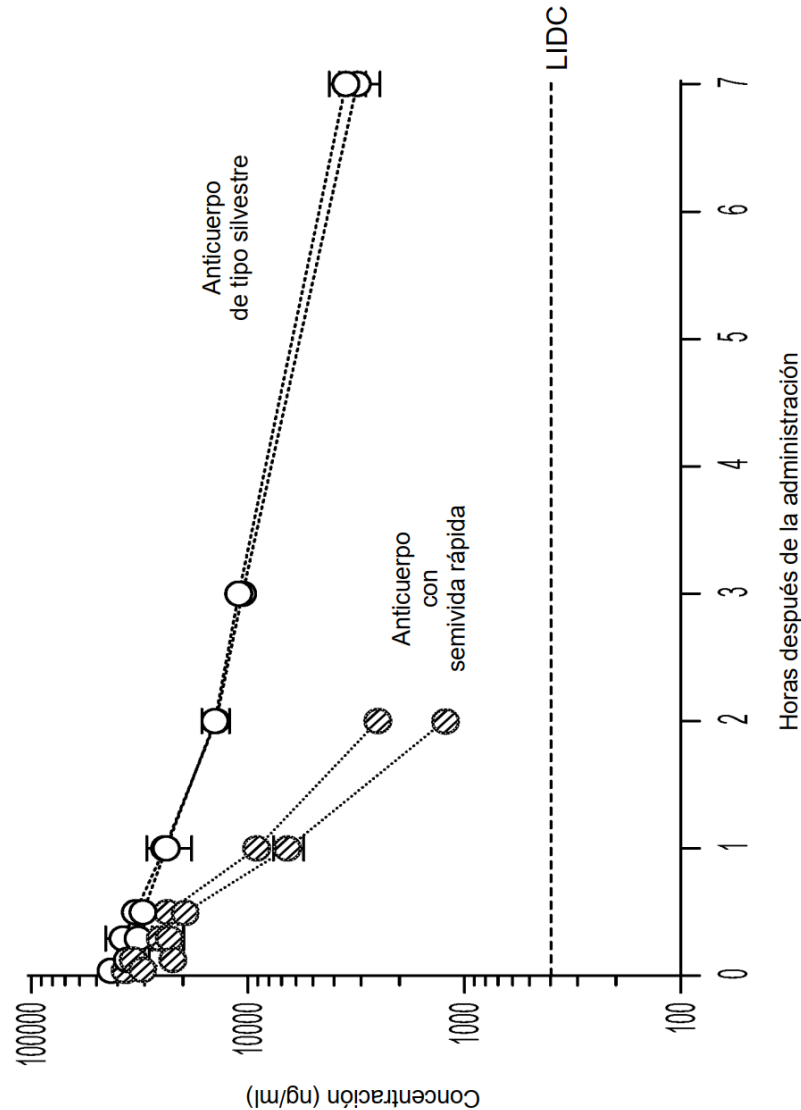


FIG. 6

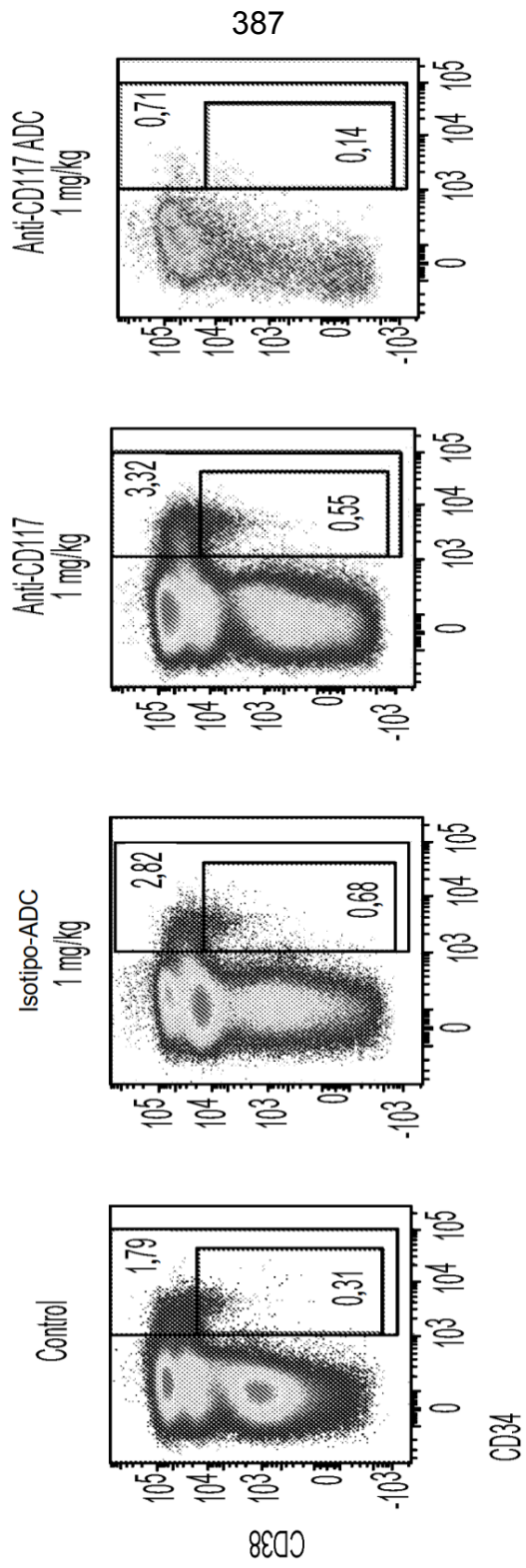


FIG. 7A

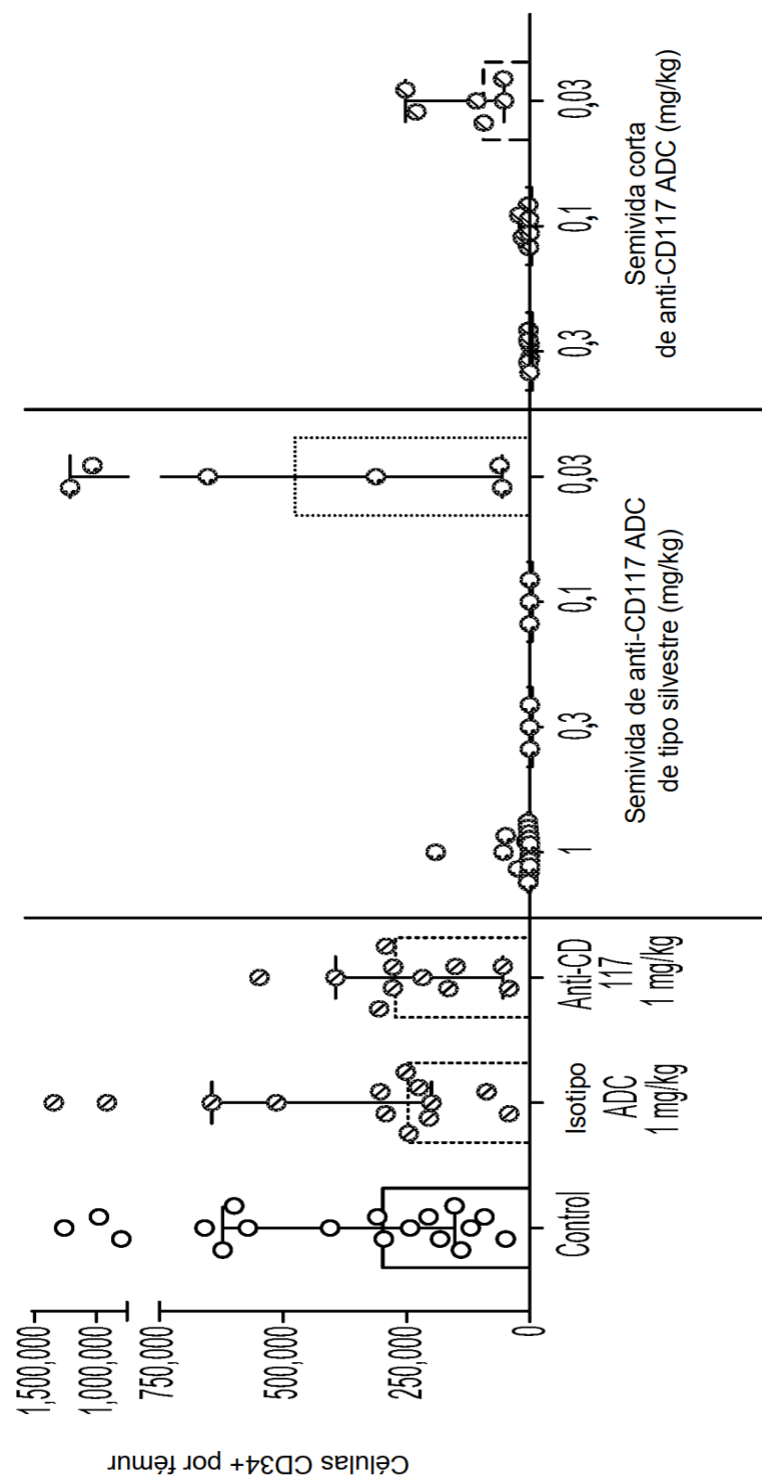


FIG. 7B

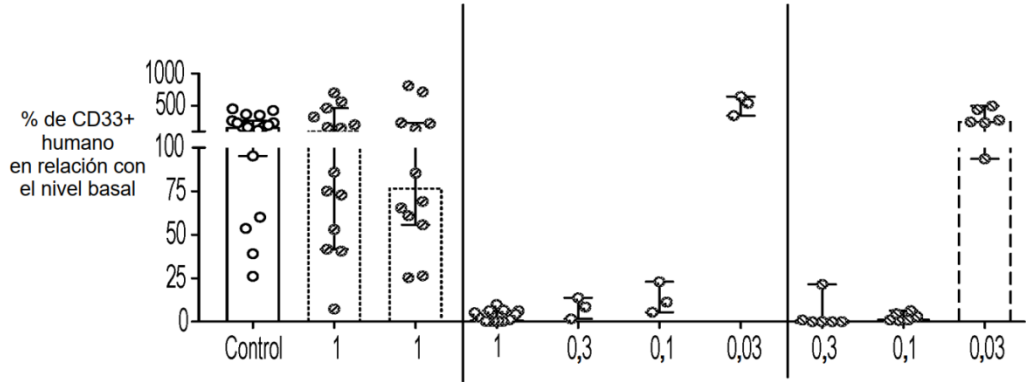


FIG. 8A

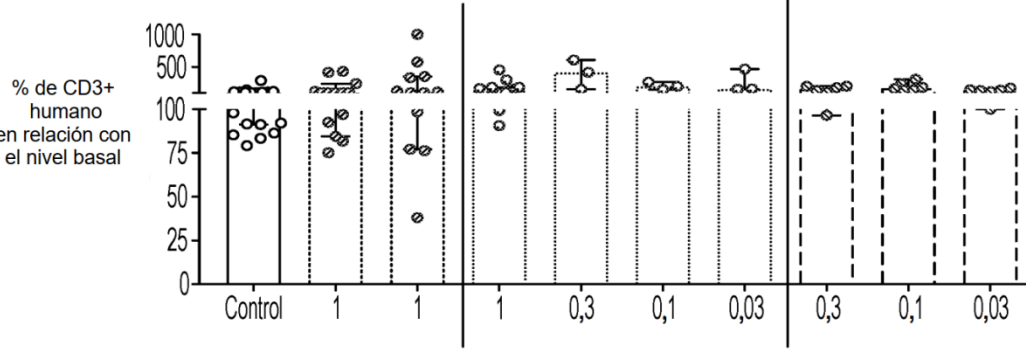


FIG. 8B

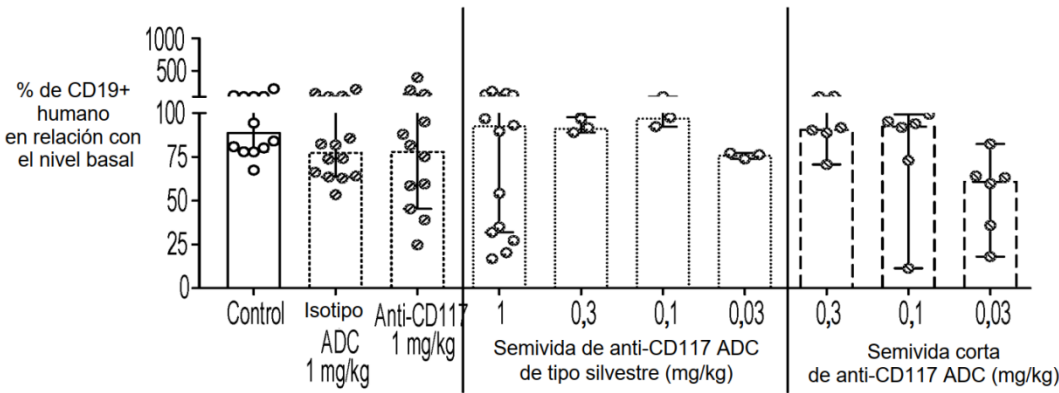


FIG. 8C

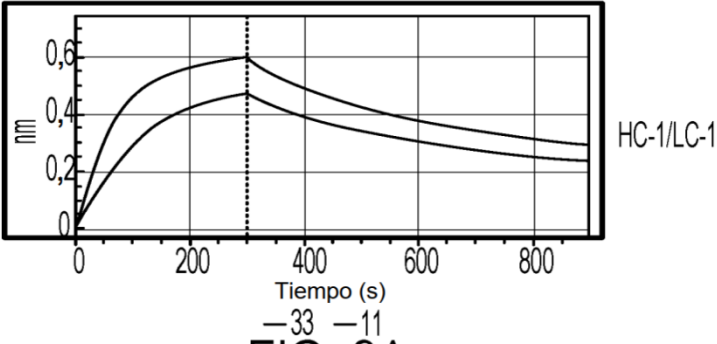


FIG. 9A

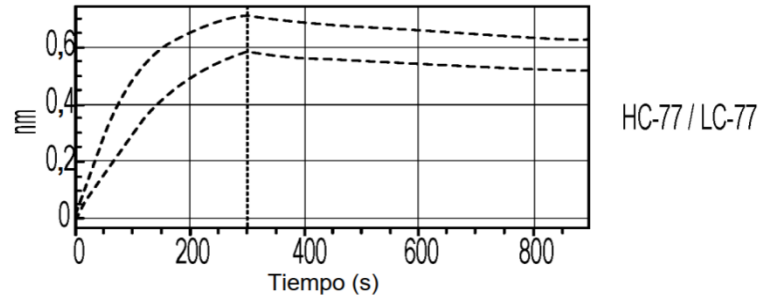


FIG. 9B

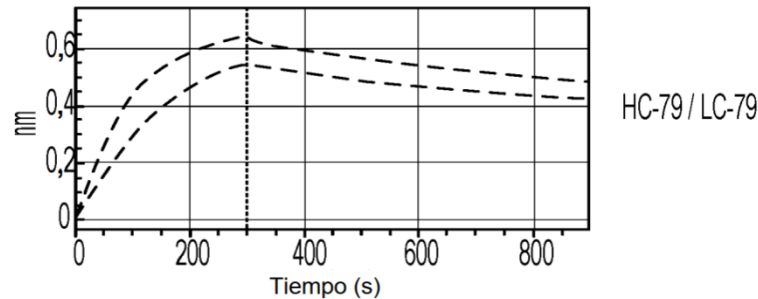


FIG. 9C

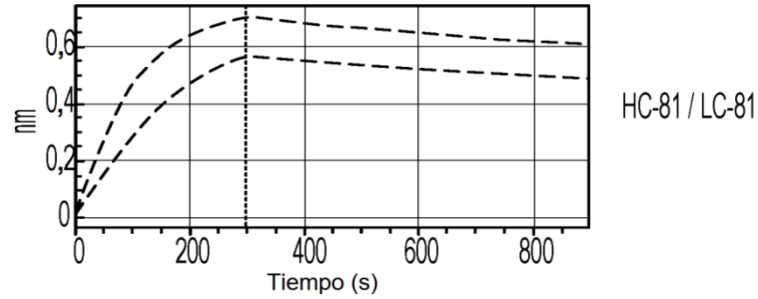


FIG. 9D

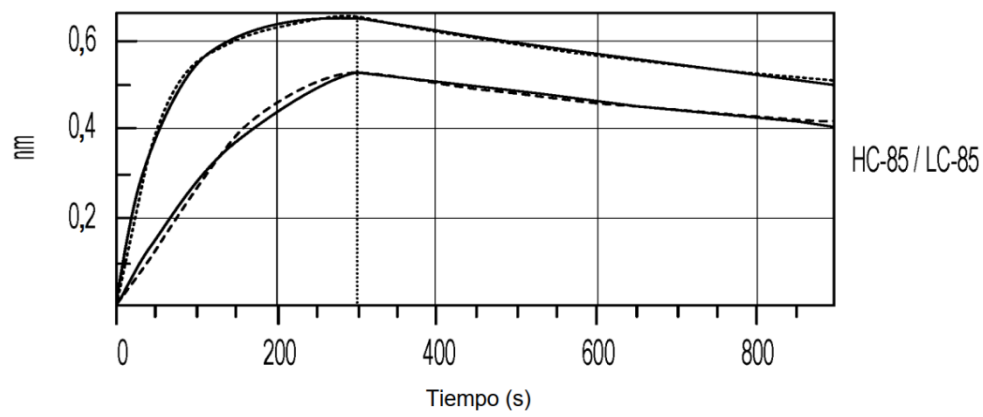


FIG. 10A

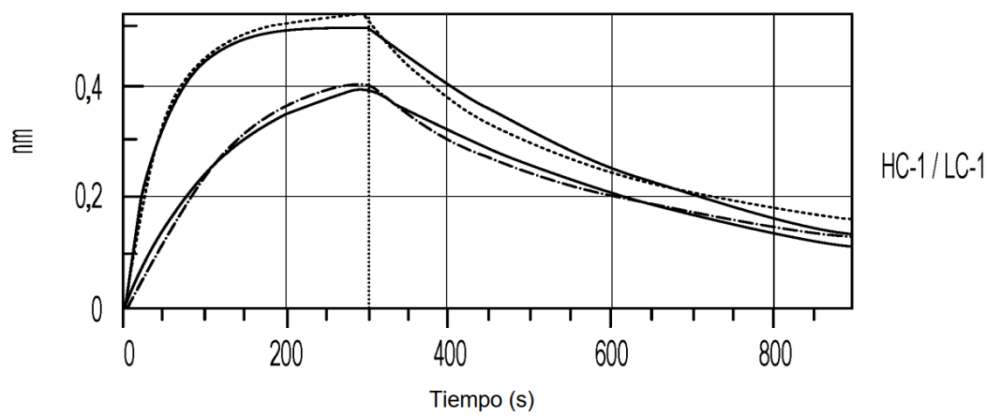


FIG. 10B

Dominios VH:
CK6 QVQLVQSGAAVKKPGE**SLKISCKGSGYRFTTSYTWIGWVRQMPCKGLEWNGLIYPGDS****TRYSPSPFGQVTTISAGK****SISTAYILQWSSLKASDTAMYYCA****PHGRGVNGYEGAFD****IWGQGTMTV****VSS**
Ab85 EVQLVQSGAEVKKPGE**SLKISCKGSGYFTNTYTWIGWVRQMPCKGLEWMAINRPD****STRTRPSPFGQVTTISADK****SISTAYILQWSSLKASDTAMYYCA****PHGRGVNGYEGAFD****IWGQGTILV****TVSS**

FIG. 11A

Dominios VL:
CK6 AIQLTQSPSSLSASVGD**RVTTICRASQGTSSALAWYQQKRPCKAPKLLIIDASSLE**SGVPSRFSGSGGTDTLTITSSIQPEDFATY**YCOQFN**SYPLTFGGGT**KVEIK**
Ab85 DIQMTQSPSSLSASVGD**RVTTICRSSQGT**RS**DLGWYQQKRPCKAPKLLIIDASNLE**TGVPSPRFSGSGGTDTLTITSSIQPEDFATY**YCOQANG**FPPLTFGGGT**KVEIK**

FIG. 11B

Dominios VH:
CK6 QVQLVQSGAAVKKPGE**SLKISCKGSGYRFTTSYTWIGWVRQMPCKGLEWNGLIYPGDS****TRYSPSPFGQVTTISAGK****SISTAYILQWSSLKASDTAMYYCA****PHGRGVNGYEGAFD****IWGQGTMTV****VSS**
Ab249 EVQLVQSGAEVKKPGE**SLKISCKGSGYRFTTSYTWIGWVRQMPCKGLEWNGLIYPGDS****TRYSPSPFGQVTTISADK****SISTAYILQWSSLKASDTAMYYCA****PHGLGVNGYEGAFD****IWGQGTILV****TVSS**

FIG. 11C

Dominios VL:
CK6 AIQLTQSPSSLSASVGD**RVTTICRASQGTSSALAWYQQKRPCKAPKLLIIDASSLE**SGVPSRFSGSGGTDTLTITSSIQPEDFATY**YCOQFN**SYPLTFGGGT**KVEIK**
Ab249 DIQMTQSPSSLSASVGD**RVTTICRASQGT**GS**ALAWYQQKRPCKAPKLLIIDASNLE**TGVPSPRFSGSGGTDTLTITSSIQPEDFATY**YCOQING**YPLTFGGGT**RLEIK**

FIG. 11D

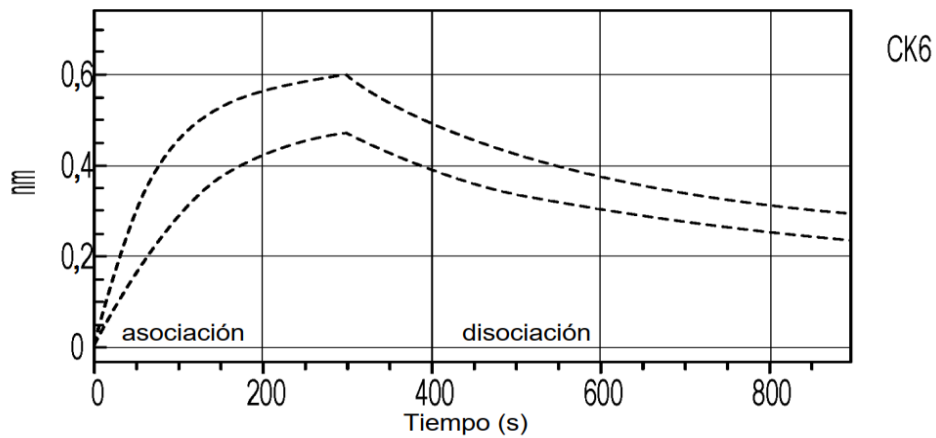


FIG. 12A

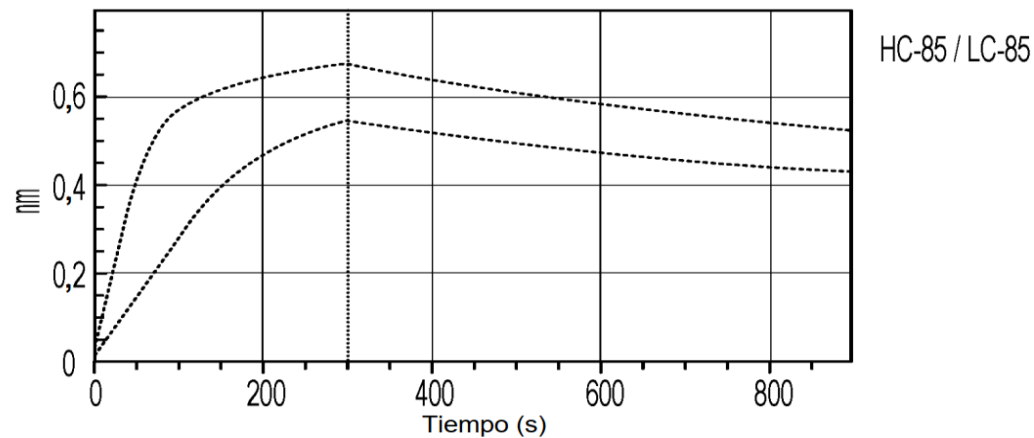


FIG. 12B

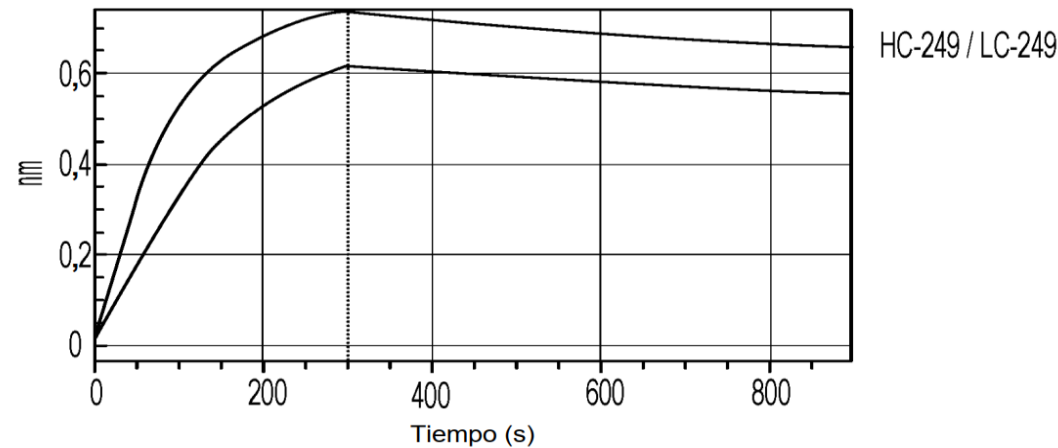


FIG. 12C

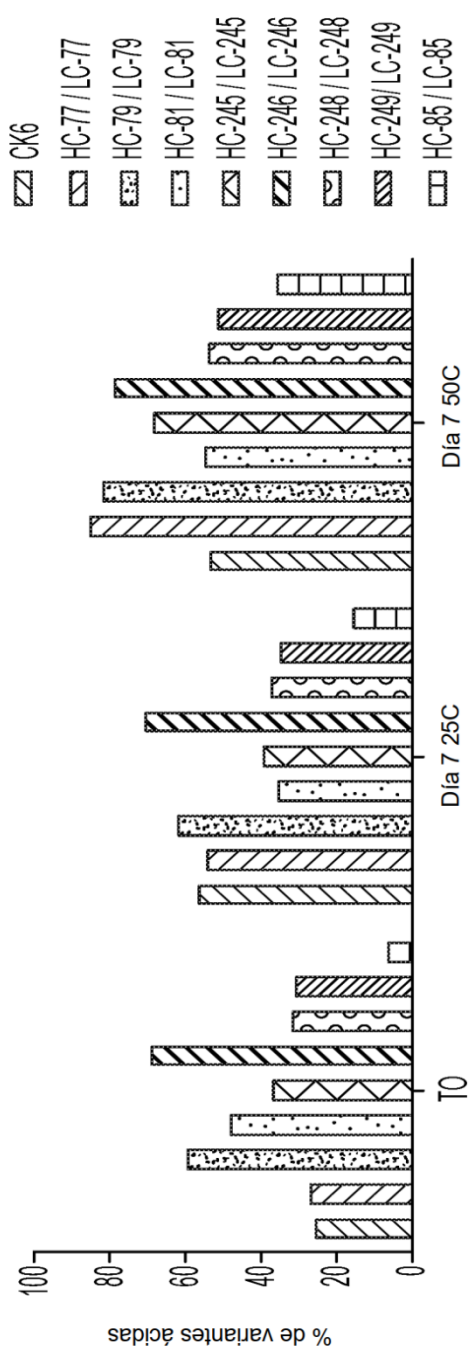


FIG. 13A

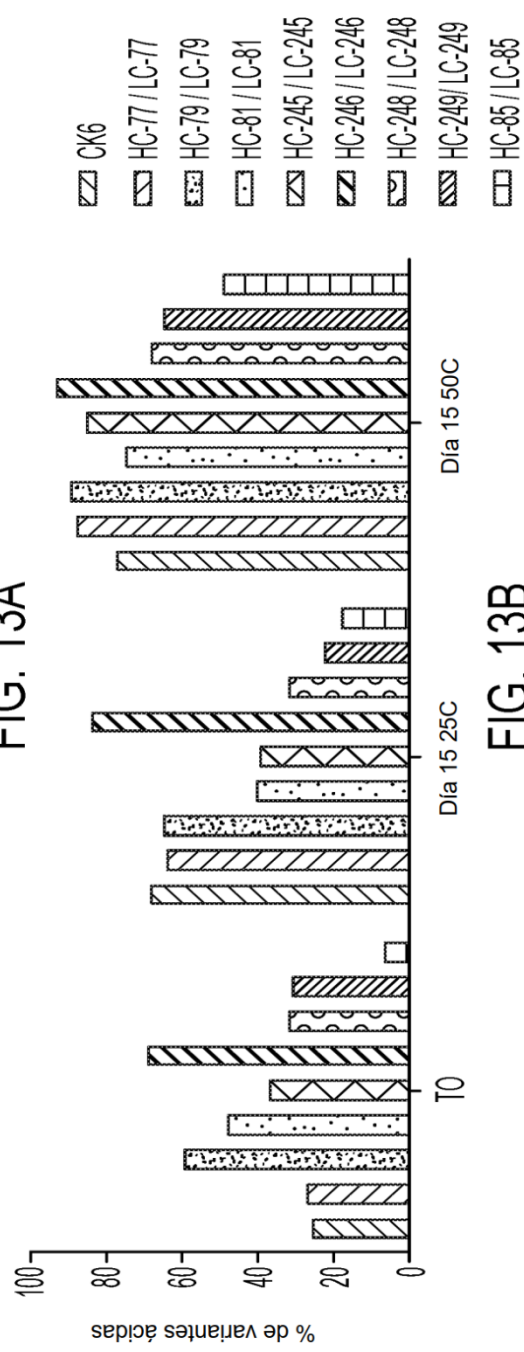


FIG. 13B

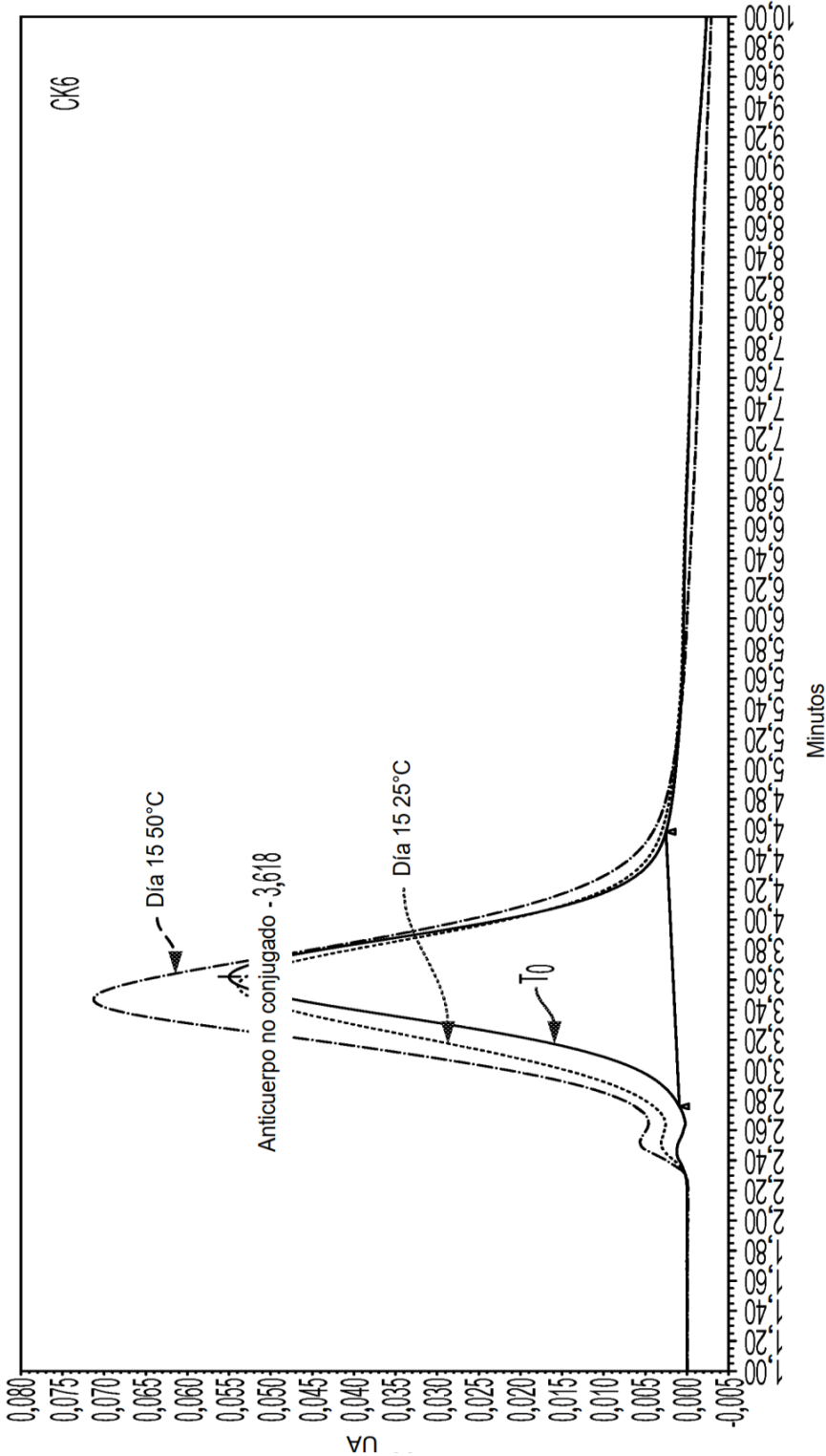
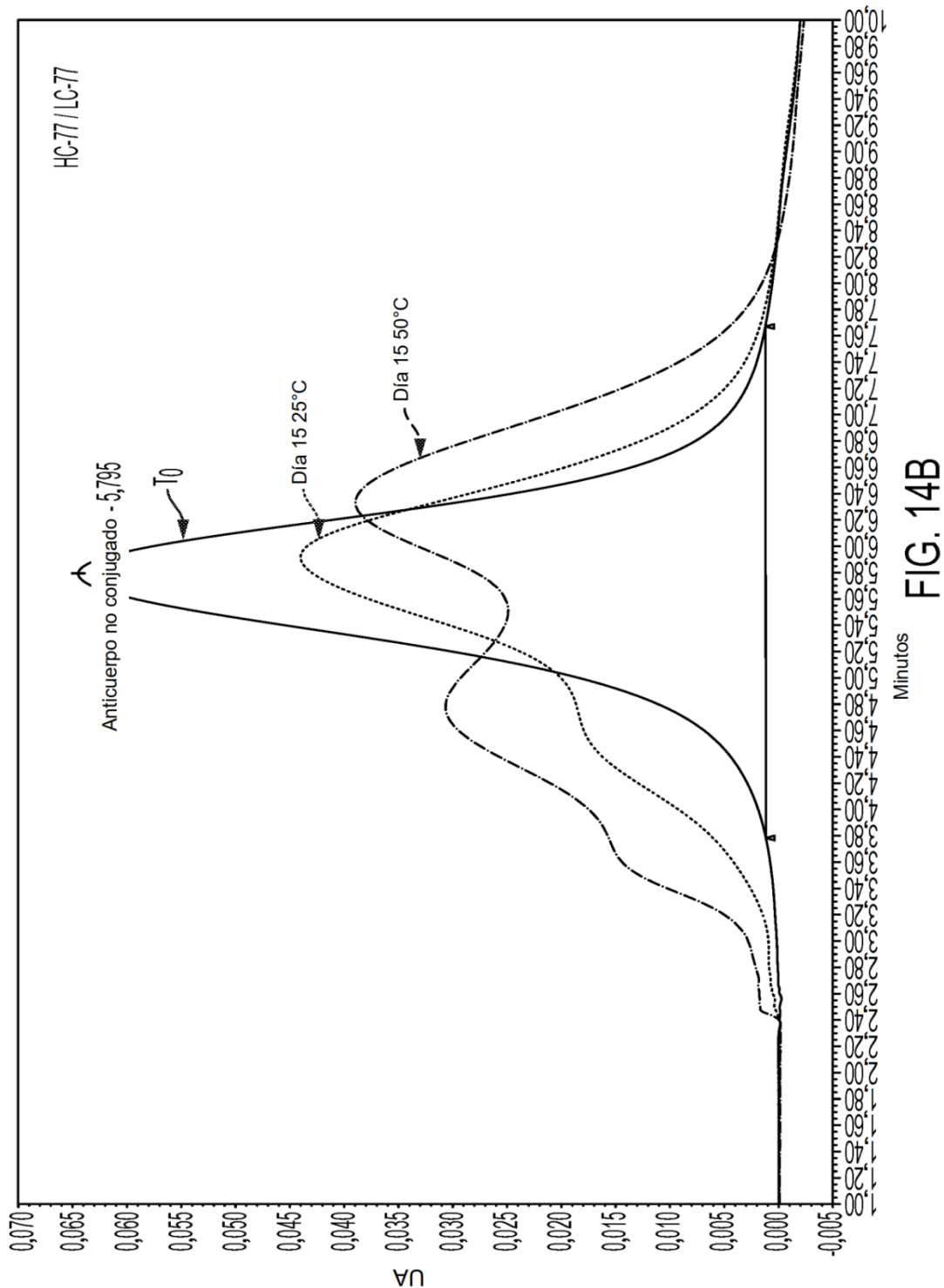


FIG. 14A



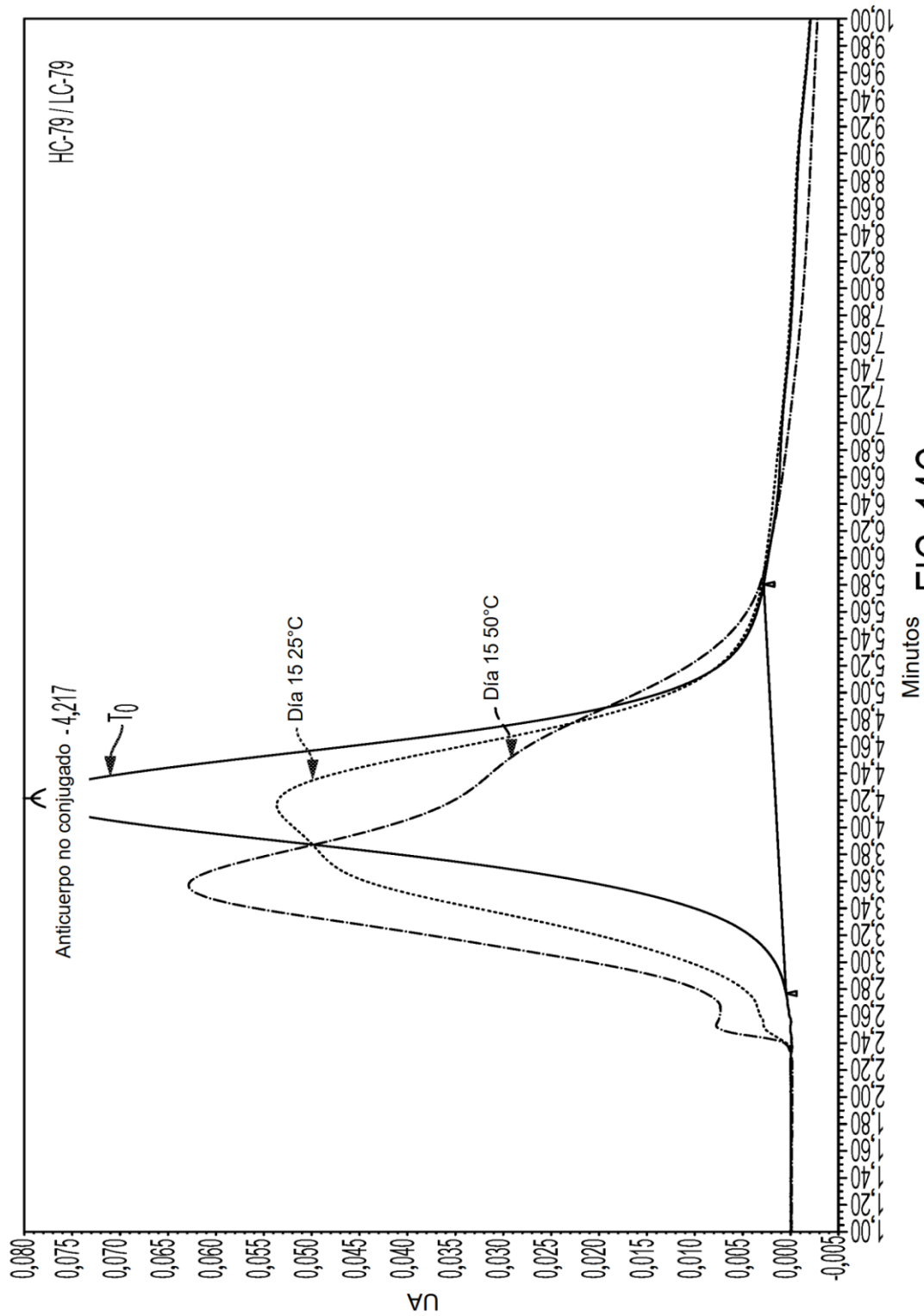


FIG. 14C

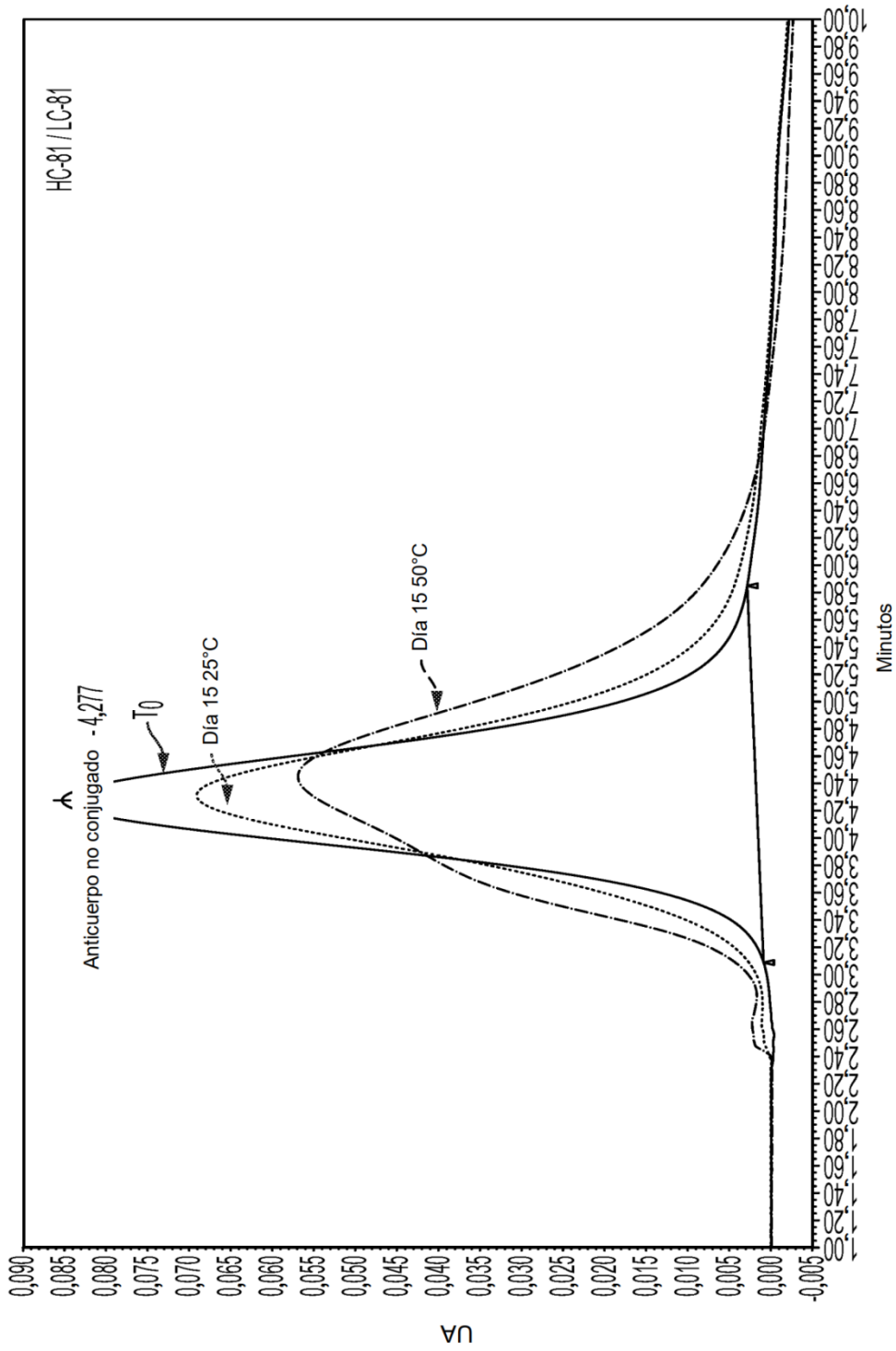


FIG. 14D

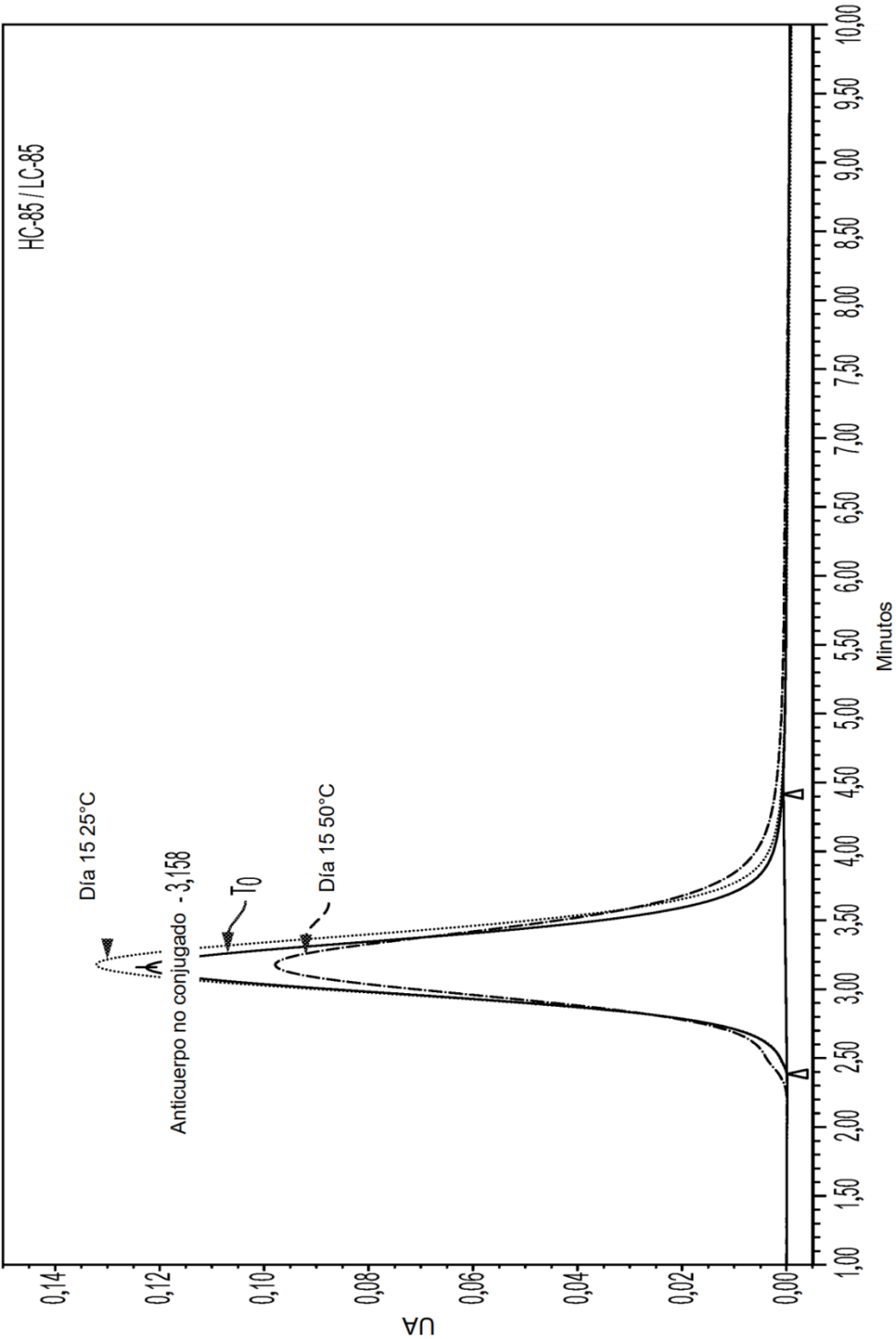


FIG. 14E

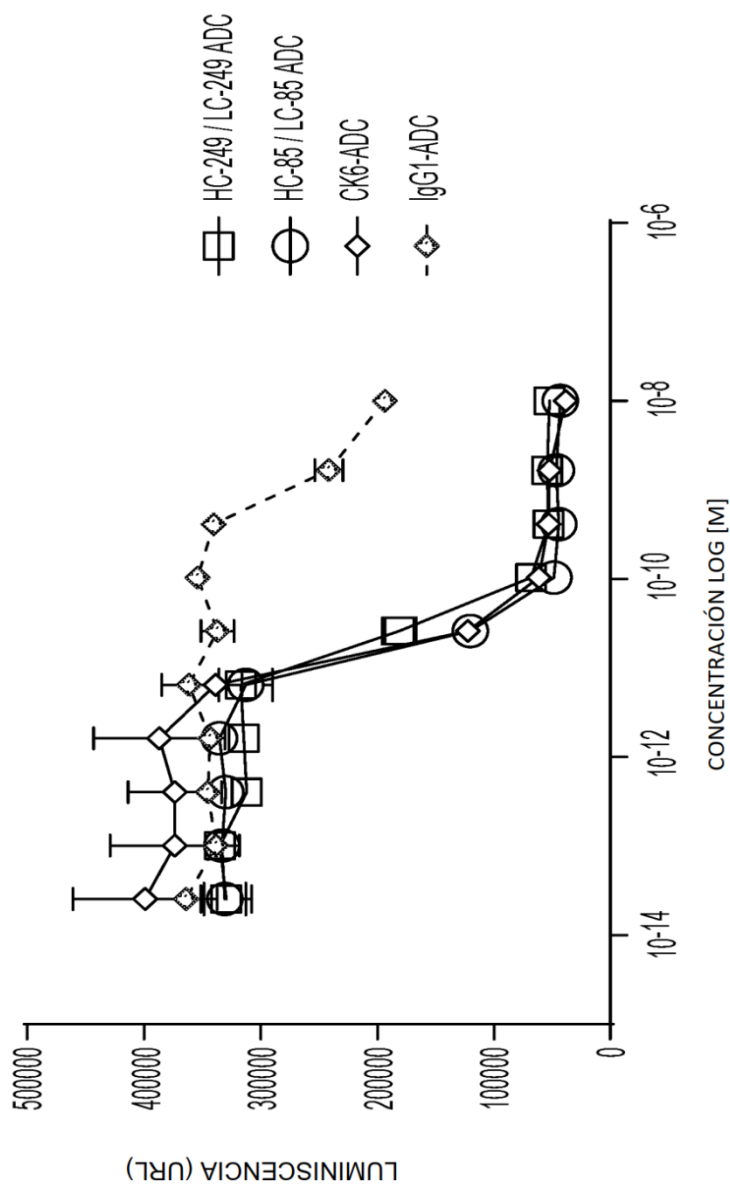


FIG. 15

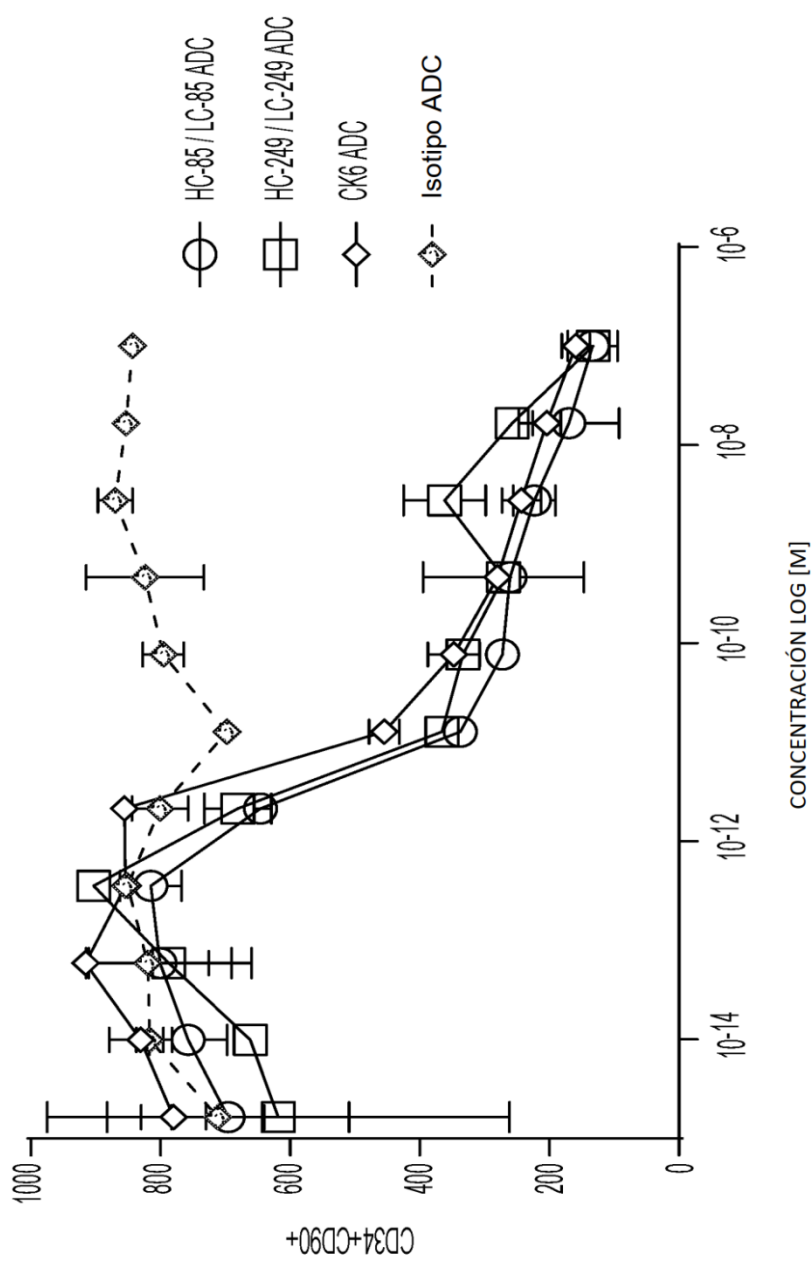


FIG. 16

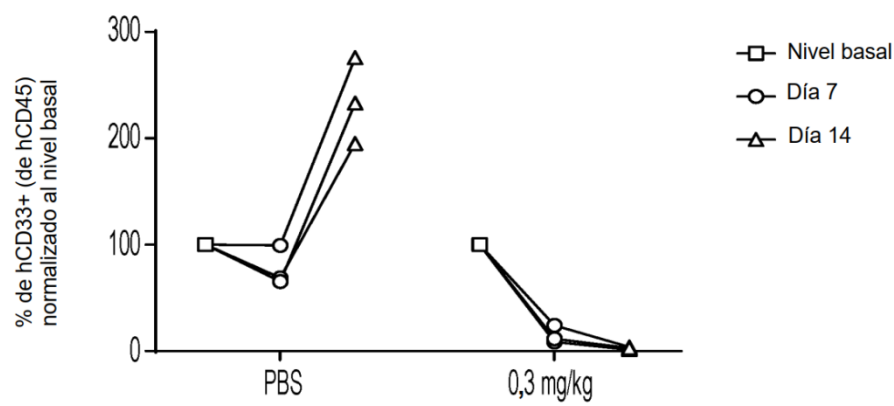


FIG. 17A

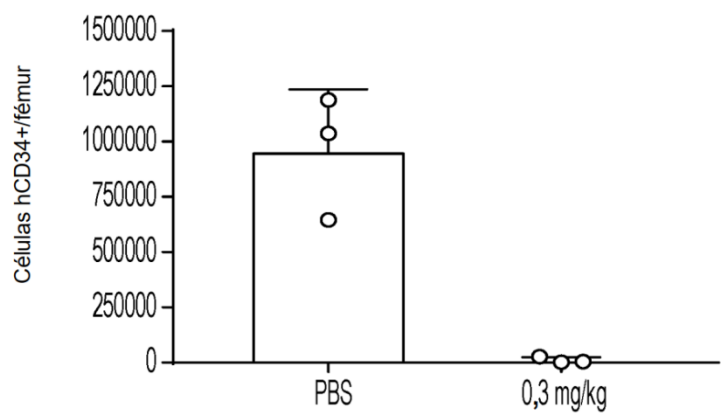


FIG. 17B

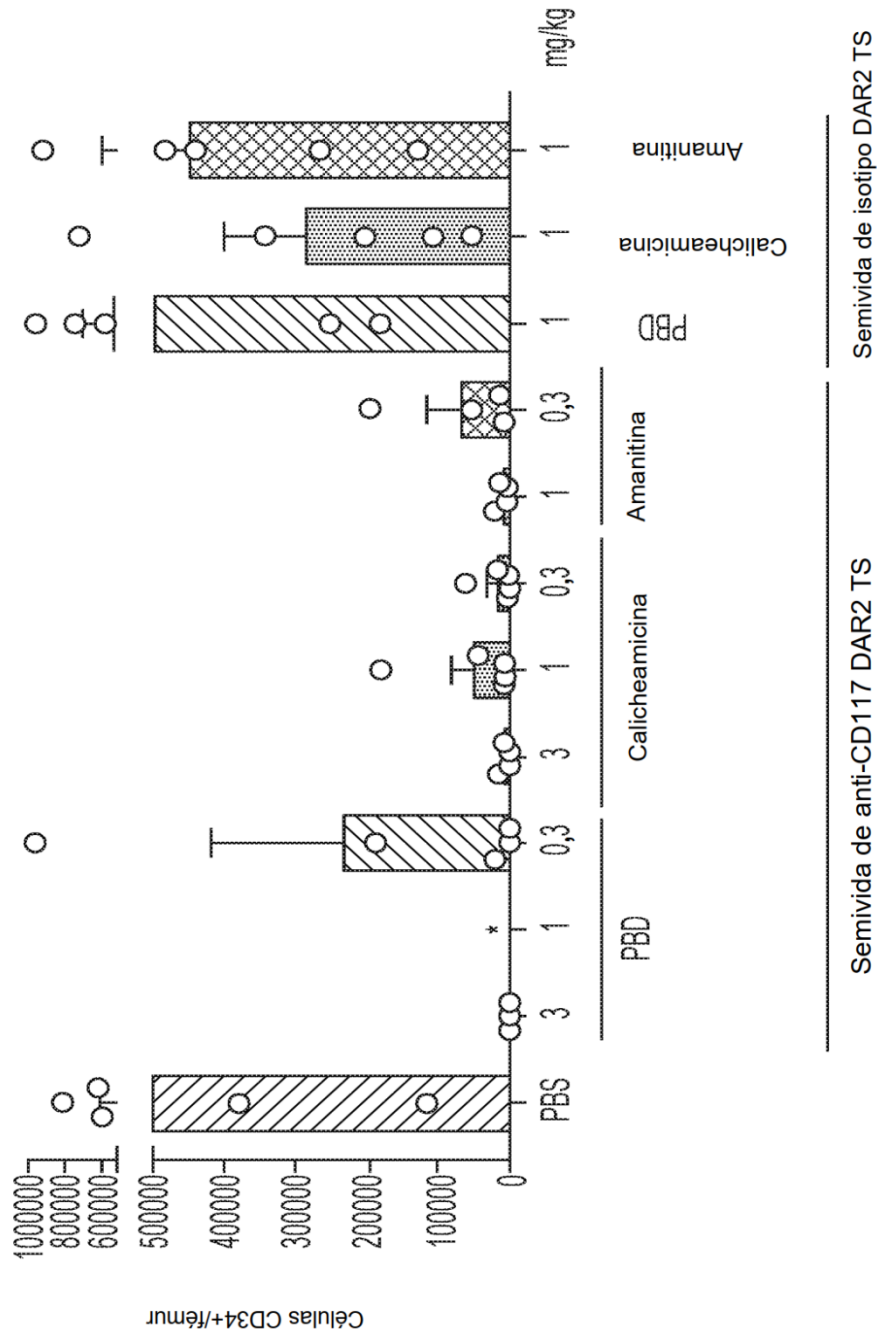


FIG. 18

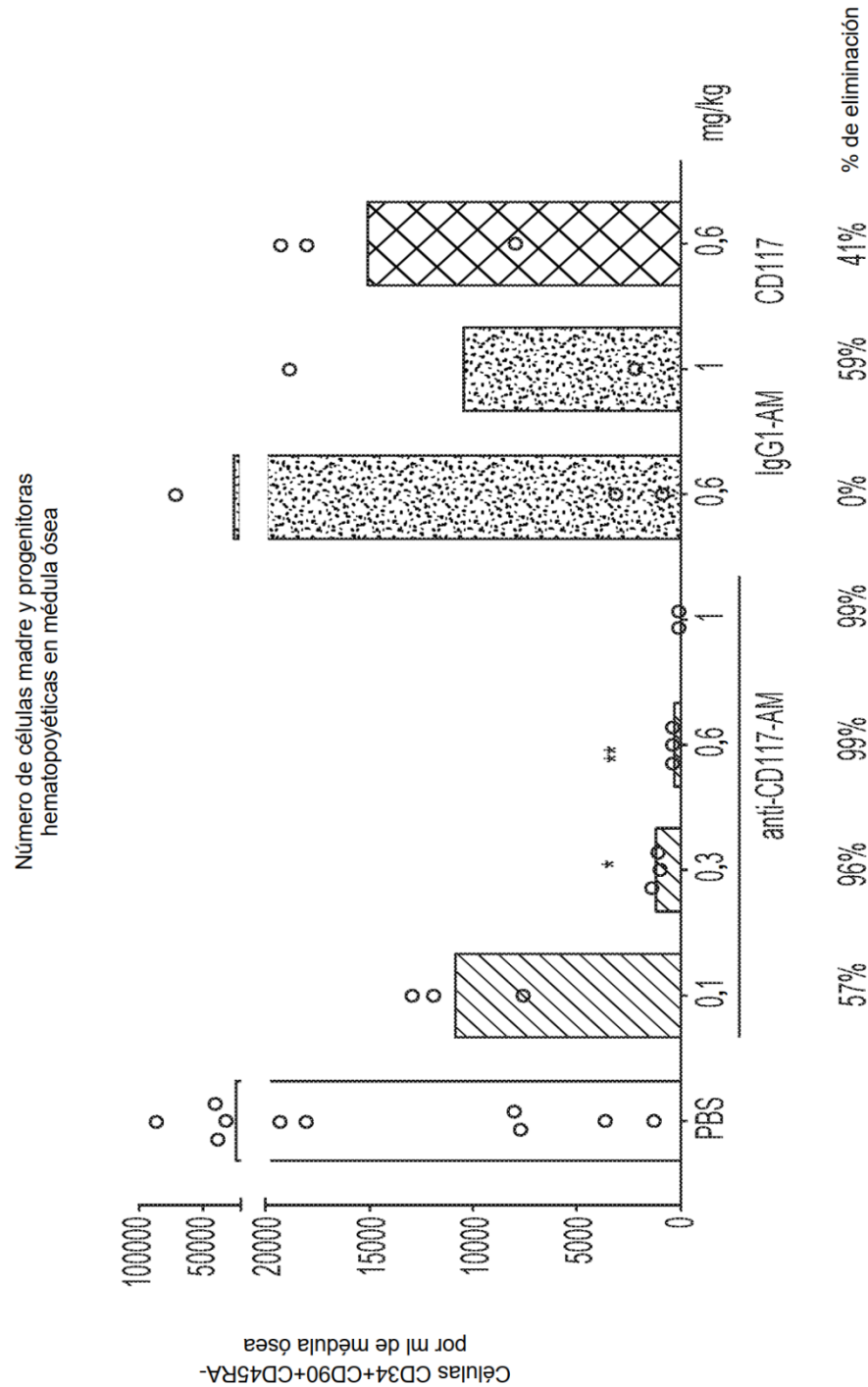


FIG. 19

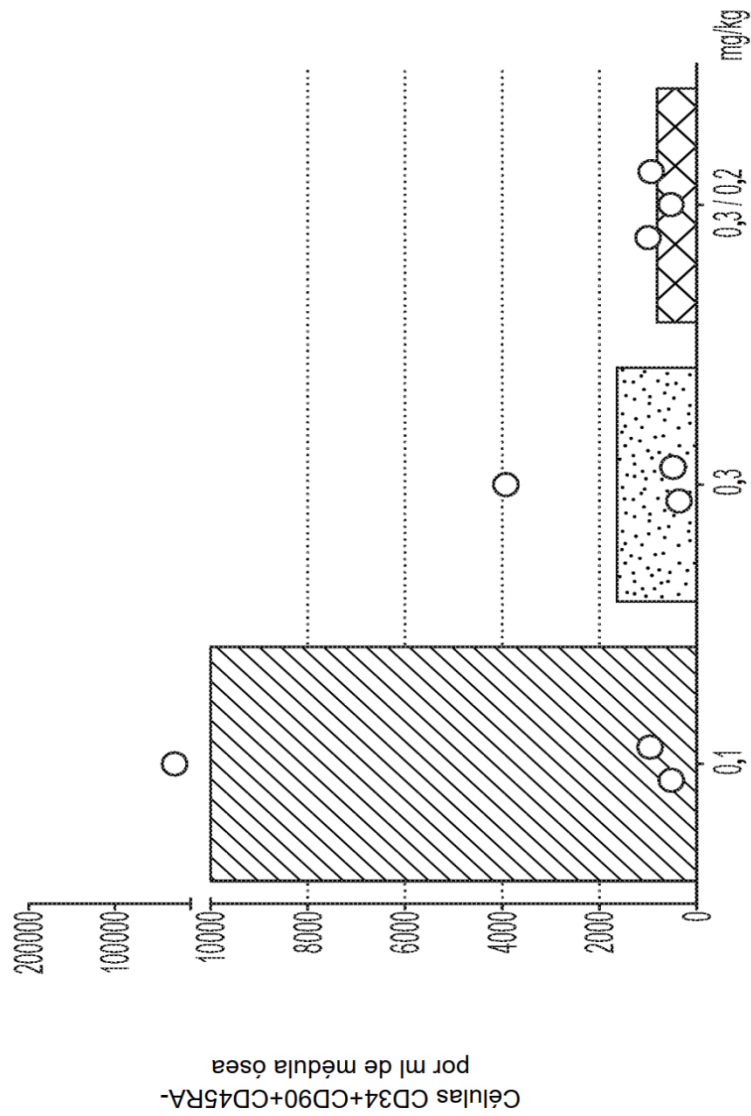


FIG. 20

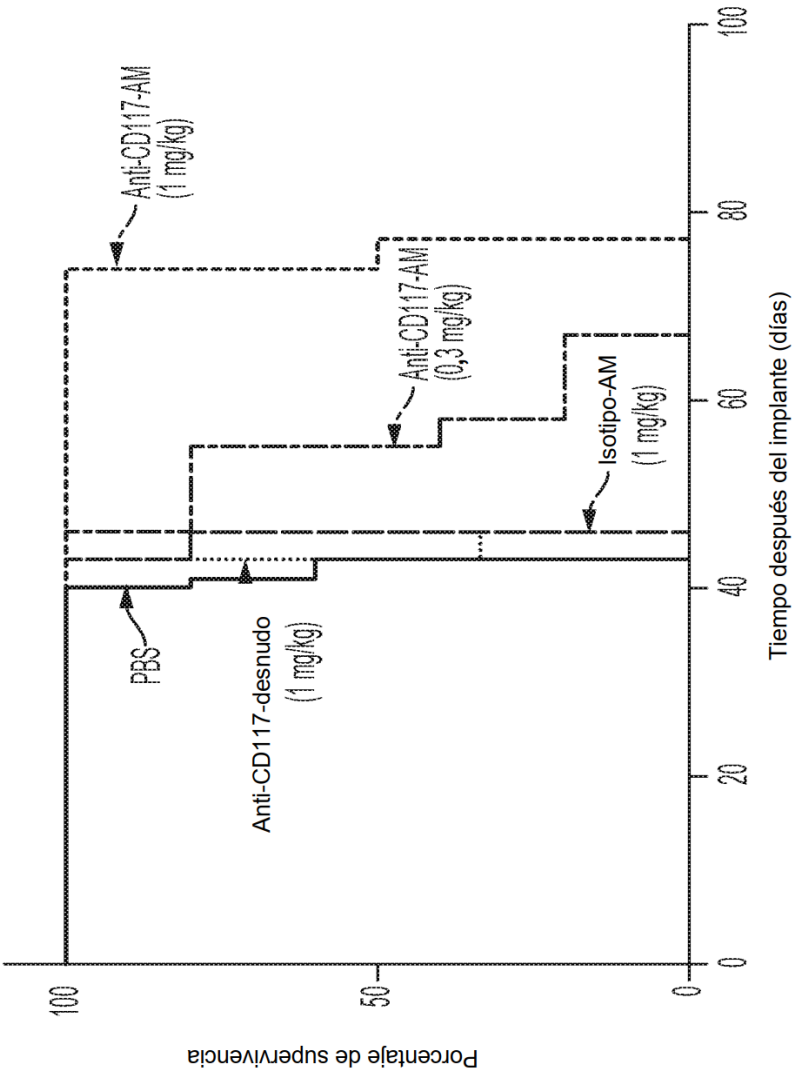


FIG. 21A

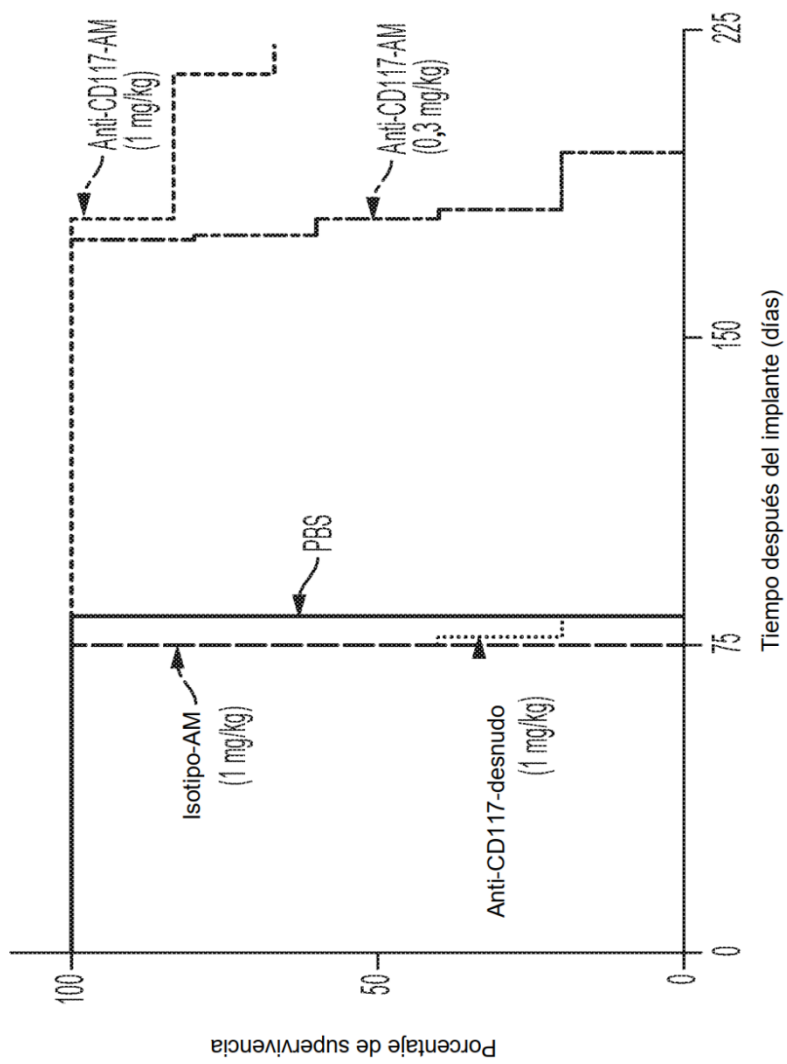


FIG. 21B

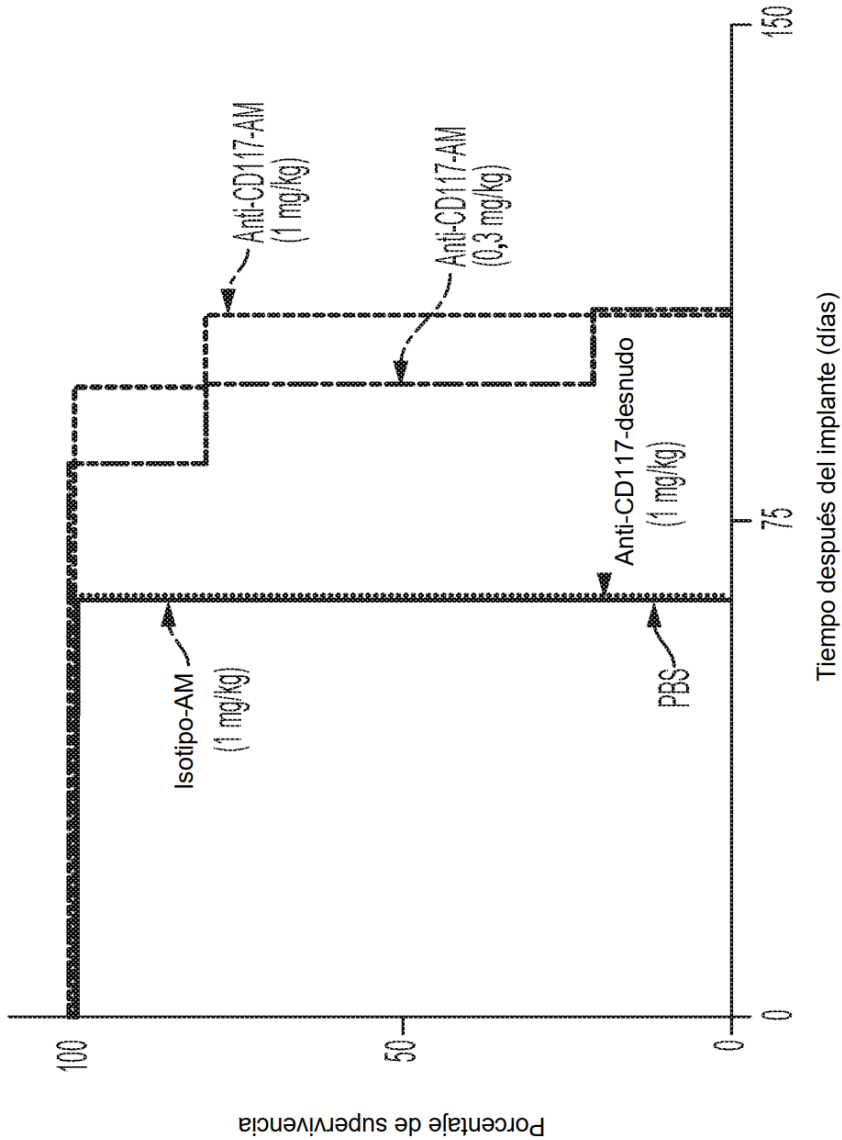


FIG. 21C

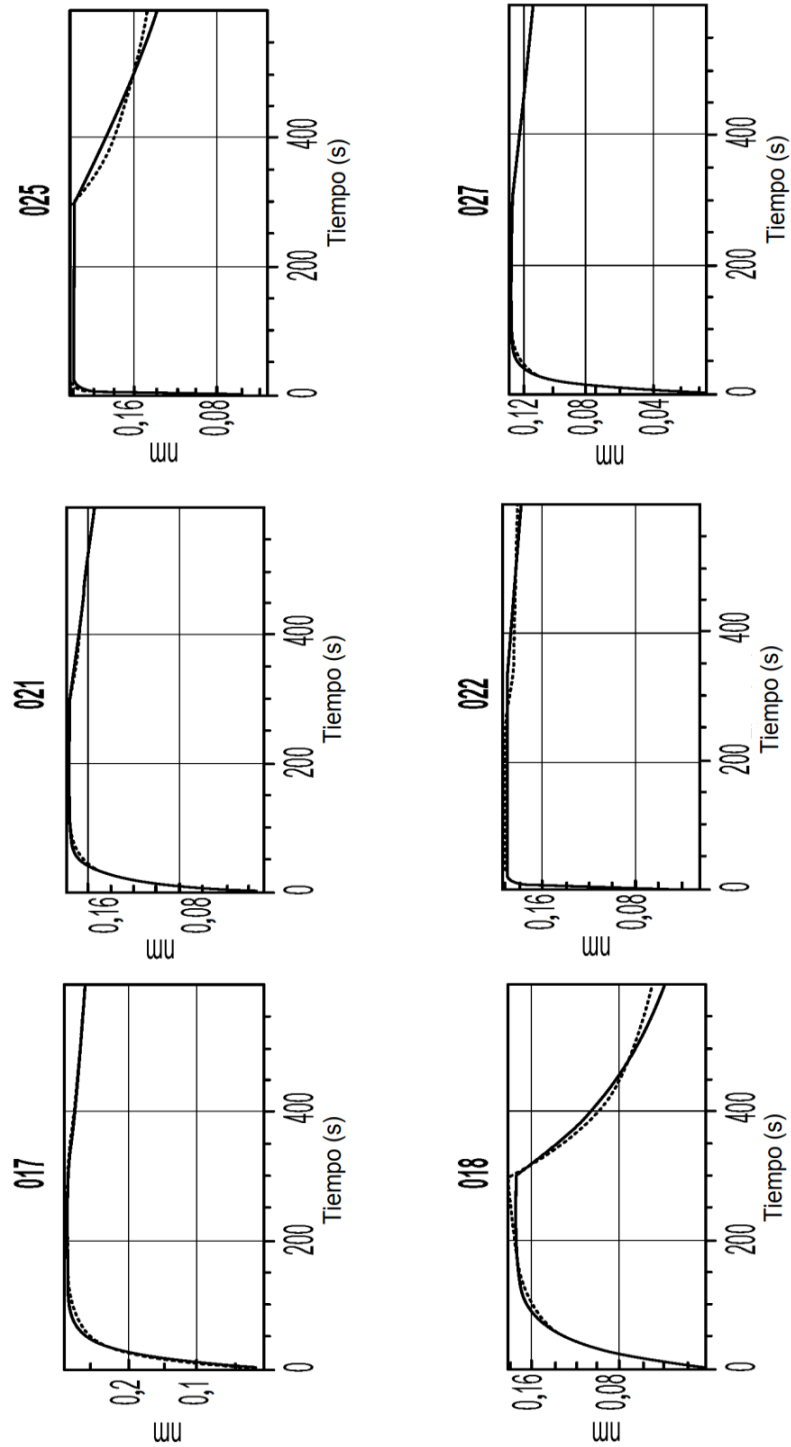


FIG. 22

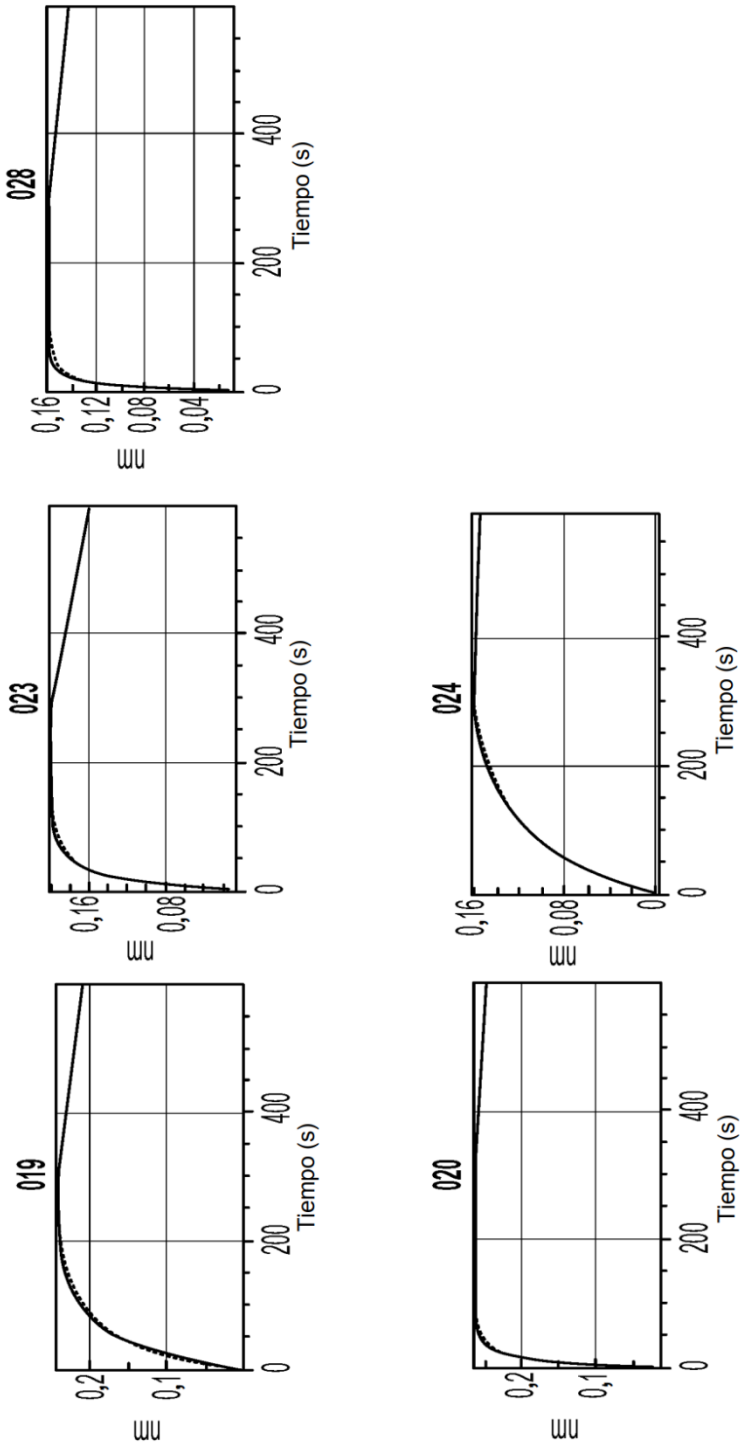


FIG. 22
CONTINUACIÓN

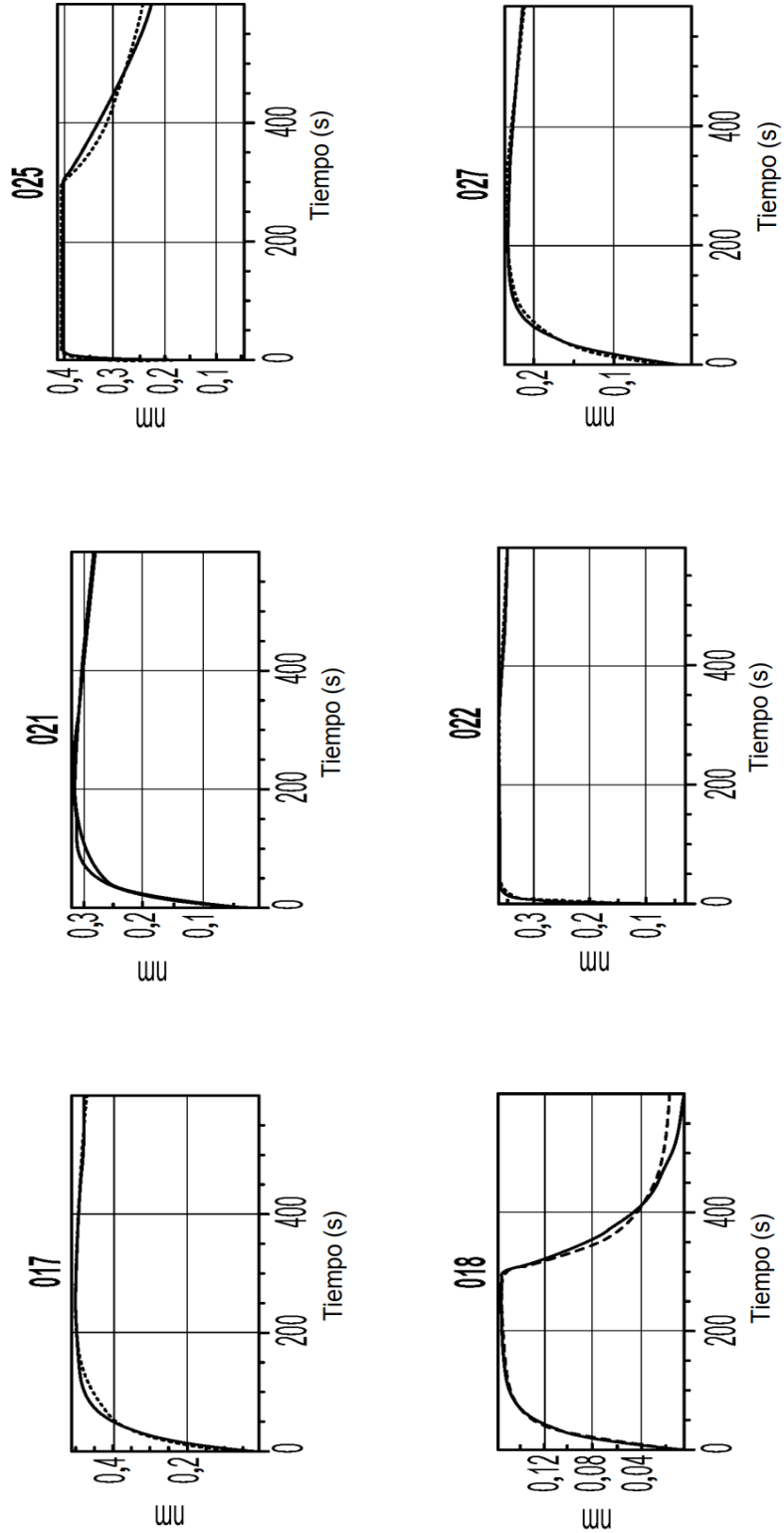
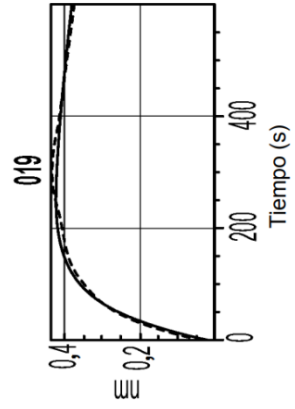
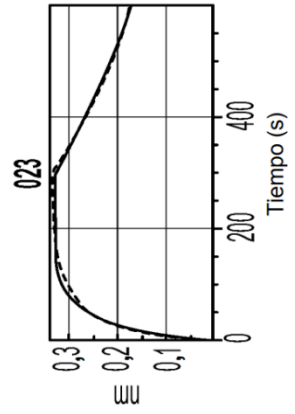
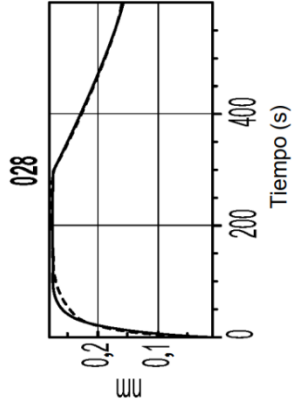


FIG. 23



412

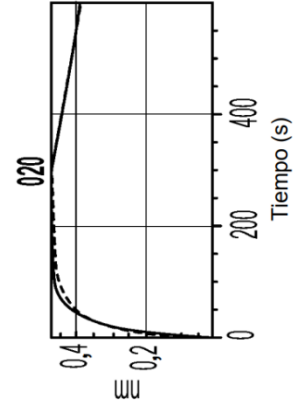
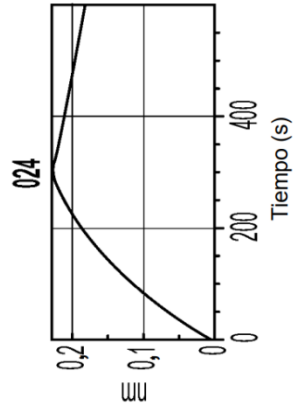


FIG. 23
CONTINUACIÓN