

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico CARACTERIZADO PORQUE comprende:
 - (i) un primer resto de unión que tiene especificidad de unión a CD3δε humana, que comprende:
un dominio variable de cadena pesada que comprende:
(A) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY; o
(B) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYSLGGAY; y
un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de CDR1 que comprende QSVSSN, una secuencia de CDR2 que comprende GAS y una secuencia de CDR3 que comprende QQYNNWPWT; y
 - (ii) un segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno de diferenciación hematopoyética, en donde el segundo resto de unión no tiene especificidad de unión para BCMA humana, y en donde el segundo resto de unión no comprende un dominio VH que comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos GFTVSSYG (SEQ ID N°: 36), una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos IRGSDGST (SEQ ID N°: 39) y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos AKQGENDGPFDH (SEQ ID N°: 46).
2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el primer resto de unión comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY.
3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el primer resto de unión comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 que comprende GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYSLGGAY.
4. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE:
las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena pesada del primer resto de unión están presentes en un marco VH humano; y

las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena liviana del primer resto de unión están presentes en un marco V κ humano.

5. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE:
el dominio variable de cadena pesada del primer resto de unión comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1; y
el dominio variable de cadena liviana del primer resto de unión comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19.
6. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE:
el dominio variable de cadena pesada del primer resto de unión comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13; y
el dominio variable de cadena liviana del primer resto de unión comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19.
7. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el segundo resto de unión comprende una sola región variable de cadena pesada, en una configuración única o en tándem.
8. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el primer resto de unión comprende una subunidad polipeptídica de cadena liviana y una subunidad polipeptídica de cadena pesada, y en donde el segundo resto de unión comprende una subunidad polipeptídica de cadena pesada.
9. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena liviana del primer resto de unión comprende un dominio constante de cadena liviana.
10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del primer resto de unión comprende un dominio constante de cadena pesada.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del primer resto de unión comprende un dominio CH1, un dominio CH2 y un dominio CH3.

12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del primer resto de unión comprende una región bisagra posicionada entre el dominio CH1 y el dominio CH2.
13. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del segundo resto de unión comprende un dominio constante.
14. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del segundo resto de unión comprende un dominio CH2 y un dominio CH3, pero no un dominio CH1.
15. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13 o 14, CARACTERIZADO PORQUE la subunidad polipeptídica de cadena pesada del segundo resto de unión comprende una región bisagra situada entre el segundo resto de unión y el dominio CH2.
16. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 11-15, CARACTERIZADO PORQUE los dominios CH2 y CH3 de la subunidad polipeptídica de cadena pesada del primer resto de unión y los dominios CH2 y CH3 de la subunidad polipeptídica de cadena pesada del segundo resto de unión forman juntos una región Fc.
17. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc comprende una región Fc de IgG1 humana de secuencia nativa.
18. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc comprende una región Fc de IgG1 humana variante.
19. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc de IgG1 humana variante se diseñó para reducir una función efectora.
20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc comprende una región Fc de IgG4 humana de secuencia nativa.
21. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc comprende una región Fc de IgG4 humana variante.

22. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc de IgG4 humana variante se diseñó para reducir una función efectora.
23. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-22, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc se diseñó para reducir la formación de homodímeros.
24. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23.
25. Un polinucleótido CARACTERIZADO PORQUE codifica un anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23.
26. Un vector CARACTERIZADO PORQUE comprende un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 25.
27. Una célula CARACTERIZADA PORQUE comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 26.
28. Un método para producir un anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar una célula de acuerdo con la reivindicación 27 en condiciones que permitan la expresión del anticuerpo biespecífico, y aislar el anticuerpo biespecífico de la célula.
29. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es una molécula similar a un anticuerpo biespecífico de tres cadenas que comprende:
una primera subunidad polipeptídica que comprende:
un dominio variable de cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19; y
un dominio constante de cadena liviana (CL);
una segunda subunidad polipeptídica que comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende:
(i) la secuencia de SEQ ID NO: 1; o
(ii) la secuencia de SEQ ID NO: 13; y

un dominio constante de cadena pesada (CH) que comprende un dominio CH1, una región bisagra, un dominio CH2, un dominio CH3;

en donde el dominio variable de la cadena liviana y el dominio variable de la cadena pesada forman juntos un primer resto de unión que tiene especificidad de unión para CD3 $\delta\epsilon$ humana; y una tercera subunidad polipeptídica que comprende:

una única región variable de cadena pesada, en una configuración única o en tándem, que tiene especificidad de unión para un antígeno de diferenciación hematopoyética, y no tiene especificidad de unión para BCMA humana, y no comprende un dominio VH que comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos GFTVSSYG (SEQ ID N°: 36), una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos IRGSDGST (SEQ ID N°: 39) y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos AKQGENDGPFDH (SEQ ID N°: 46); y

un dominio constante de cadena pesada (CH) que comprende una región bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3, en ausencia de un dominio CH1.

30. La molécula similar a un anticuerpo biespecífico de tres cadenas de la reivindicación 29, CARACTERIZADA PORQUE el dominio constante de cadena pesada de la segunda subunidad polipeptídica y el dominio constante de cadena pesada de la tercera subunidad polipeptídica se diseñaron para reducir una función efectora.

31. La molécula similar a un anticuerpo biespecífico de tres cadenas de la reivindicación 29 o 30, CARACTERIZADA PORQUE el dominio constante de cadena pesada de la segunda subunidad polipeptídica y el dominio constante de cadena pesada de la tercera subunidad polipeptídica se diseñaron para reducir la formación de homodímeros.

32. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende la molécula similar a un anticuerpo biespecífico de tres cadenas de cualquiera de las reivindicaciones 29-31.

33. Un anticuerpo biespecífico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) un primer resto de unión que tiene especificidad de unión a CD3 $\delta\epsilon$ humana, que comprende: un dominio variable de cadena pesada que comprende:

(A) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY; o

(B) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYSLGGAY; y

un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de CDR1 que comprende QSVSSN, una secuencia de CDR2 que comprende GAS y una secuencia de CDR3 que comprende QQYNNWPWT; y

(ii) un segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno de diferenciación de superficie celular, en donde el segundo resto de unión no tiene especificidad de unión para BCMA humana, y en donde el segundo resto de unión no comprende un dominio VH que comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos GFTVSSYG (SEQ ID N°: 36), una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos IRGSDGST (SEQ ID N°: 39) y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos AKQGENDGPFDH (SEQ ID N°: 46).

34. Un anticuerpo biespecífico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) un primer resto de unión que tiene especificidad de unión a CD3δε humana, que comprende:
un dominio variable de cadena pesada que comprende:

(A) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY; o

(B) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYSLGGAY; y

un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de CDR1 que comprende QSVSSN, una secuencia de CDR2 que comprende GAS y una secuencia de CDR3 que comprende QQYNNWPWT; y

(ii) un segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno de señalización de factor de crecimiento, en donde el segundo resto de unión no tiene especificidad de unión para BCMA humana, y en donde el segundo resto de unión no comprende un dominio VH que comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos GFTVSSYG (SEQ ID N°: 36), una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos IRGSDGST (SEQ ID N°: 39) y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos AKQGENDGPFDH (SEQ ID N°: 46).

35. Un anticuerpo biespecífico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) un primer resto de unión que tiene especificidad de unión a CD3δε humana, que comprende:
un dominio variable de cadena pesada que comprende:

(A) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY; o

(B) una secuencia de CDR1 que comprende GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYSLGGAY; y

un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de CDR1 que comprende QSVSSN, una secuencia de CDR2 que comprende GAS y una secuencia de CDR3 que comprende QQYNNWPWT; y

(ii) un segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno de matriz extracelular, en donde el segundo resto de unión no tiene especificidad de unión para BCMA humana, y en donde el segundo resto de unión no comprende un dominio VH que comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos GFTVSSYG (SEQ ID N°: 36), una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos IRGSDGST (SEQ ID N°: 39) y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos AKQGENDGPFDH (SEQ ID N°: 46).