

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o a CLDN9, o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende CDRH1, CDRH2, y CDRH3 y una cadena liviana que comprende CDRL1, CDRL2, y CDRL3 como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 10, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 11, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 6, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos sustituciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7; y

(b) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 15, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 12, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 13, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 14.

2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende CDRH1, CDRH2, y CDRH3 y una cadena liviana que comprende CDRL1, CDRL2, y CDRL3 como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 10, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 11, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 6, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8; y

(b) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 15, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID

NO: 16, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 12, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 13, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 14.

3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde CLDN6 es una molécula que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 1, y CLDN9 es una molécula que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 3.

4. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 21 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19; y

(b) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 23.

5. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en lo siguiente (a) a (e) y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las siguientes (f) a (k):

(a) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54;

(b) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58;

(c) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 62;

(d) una secuencia de aminoácidos con una homología de al menos 95% o más con una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (a) a (c);

(e) una secuencia de aminoácidos que tiene de una a varias eliminaciones, sustituciones o adiciones de aminoácidos en una secuencia de una región marco que

excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (a) a (c);

- (f) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38;
- (g) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42;
- (h) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;
- (i) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 50;
- (j) una secuencia de aminoácidos con una homología de al menos 95 % o más con una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (f) a (i); y
- (k) una secuencia de aminoácidos que tiene de una a varias eliminaciones, sustituciones o adiciones de aminoácidos en una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (f) a (i).

6. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes (a) a (e):

- (a) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38;
- (b) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42;
- (c) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;
- (d) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y una región variable de cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 50; y
- (e) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 62 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46.

7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.

8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada que IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana.

10. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena liviana seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes (a) a (e):

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 36 (H1L1);

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 40 (H2L2);

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44 (H1L3);

(d) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 48 (H2L4); y

(e) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 60 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44 (H3L3).

11. Un polinucleótido que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. El polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende un

polinucleótido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (j):

- (a) un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38;
- (b) un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42;
- (c) un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;
- (d) un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 50;
- (e) un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 62 y un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;
- (f) un polinucleótido que codifica una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y un polinucleótido que codifica una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 36;
- (g) un polinucleótido que codifica una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y un polinucleótido que codifica una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 40;
- (h) un polinucleótido que codifica una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y un polinucleótido que codifica una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44;
- (i) un polinucleótido que codifica una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y un polinucleótido que codifica una cadena liviana que consiste en una secuencia de

aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 48; y

(j) un polinucleótido que codifica una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 60 y un polinucleótido que codifica una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44.

13. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 11 o 12.

14. Una célula huésped transformada con el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 13.

15. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la célula huésped es una célula eucariota.

16. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la célula huésped es una célula animal.

17. Un método para producir el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un fragmento funcional del anticuerpo, el método comprende los pasos de: cultivar la célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16; y recolectar un anticuerpo objetivo del cultivo obtenido en la etapa de cultivo.

18. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 17 o un fragmento funcional del anticuerpo, el anticuerpo comprende una o dos o más modificaciones seleccionadas del grupo que consiste en glicosilación unida a N, glicosilación unida a O, procesamiento del extremo N, procesamiento del extremo C, desamidación, isomerización de ácido aspártico, oxidación de metionina, adición de un residuo de metionina en un extremo N, amidación de un residuo de prolina, y delección de uno o dos residuos de aminoácidos en el extremo carboxilo de una cadena pesada.

19. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 18 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde uno o varios residuos de aminoácidos se eliminan en el extremo carboxilo de una cadena pesada.

20. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 19 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde un residuo de aminoácido se elimina en el extremo carboxilo de cada una de las dos cadenas pesadas.

21. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 o un fragmento funcional del anticuerpo, en donde un residuo de prolina en el extremo carboxilo de una cadena pesada se amida adicionalmente.

22. Un método para producir un anticuerpo remodelado con glicano, el método comprende los pasos de:

i) cultivar la célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 y recolectar un anticuerpo objetivo del cultivo obtenido;

ii) tratar el anticuerpo obtenido en el paso i) con hidrolasa para producir un anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc; y

iii)-1 hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglicosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en MSG (9) o SG (10) y oxazolinizar el extremo reductor o

iii)-2 hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglucosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en (MSG-)Asn o (SG-)Asn con un grupo α -amino no protegido o protegido y al grupo carbonilo de ácido carboxílico en el Asn, provocando la acción de la hidrolasa, y luego oxazolinizar el extremo reductor.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende además el paso de purificar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc a través de la purificación de una solución de reacción en el paso ii) con una columna de hidroxiapatita.

24. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y 18 a 22 o un fragmento funcional del anticuerpo.