

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una proteína que comprende una primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 y una segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3,

en donde dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (CDR1), SEQ ID NO:2 (CDR2) y SEQ ID NO:3 (CDR3) y CDRs de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (CDR1), SEQ ID NO:5 (CDR2) y SEQ ID NO:6 (CDR3);

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (CDR1), SEQ ID NO:8 (CDR2) y SEQ ID NO:9 (CDR3) y CDRs de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (CDR1), SEQ ID NO:11 (CDR2) y SEQ ID NO:12 (CDR3); y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (CDR1), SEQ ID NO:14 (CDR2) y SEQ ID NO:15 (CDR3) y CDRs de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (CDR1), SEQ ID NO:17 (CDR2) y SEQ ID NO:18 (CDR3);

y donde dicha segunda unidad de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3);

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEQ ID NO: 65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (CDR1), SEQ ID NO: 97 (CDR2) y SEQ ID NO: 98 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 (CDR1), SEQ ID NO: 100 (CDR2) y SEQ ID NO: 101 (CDR3).

2. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

i) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (CDR1), SEQ ID NO: 2 (CDR2) y SEQ ID NO: 3 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) y SEQ ID NO: 6 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) y SEQ ID NO:57 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

ii) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) y SEQ ID NO: 9 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR1), SEQ ID NO: 11 (CDR2) y SEQ ID NO: 12 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) y SEQ ID NO:57 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

iii) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEQ ID NO: 17 (CDR2) y SEQ ID NO: 18 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) y SEQ ID NO:57 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

iv) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (CDR1), SEQ ID NO: 2 (CDR2) y SEQ ID NO: 3 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) y SEQ ID NO: 6 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) y SEQ ID NO:63 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); o

v) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) y SEQ ID NO: 9 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las

secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR1), SEQ ID NO: 11 (CDR2) y SEQ ID NO: 12 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) y SEQ ID NO:63 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); o

vi) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden el secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEQ ID NO: 17 (CDR2) y SEQ ID NO: 18 (CDR3), y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO :61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) y SEQ ID NO:63 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3).

3. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 comprende un primer dominio variable de la cadena liviana y un primer dominio variable de la cadena pesada y se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38;

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:40; y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

4. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 3, en donde dicha segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3 comprende un segundo dominio variable de la cadena liviana y un segundo dominio variable de la cadena pesada y se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68;

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70; y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:102 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:103.

5. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 3 o 4, en donde

i) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; o

ii) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; o

iii) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; o

iv) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70; o

v) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de

cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70; o

vi) dicha primera unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y dicha segunda unidad de fijación al antígeno comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.

6. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde,

i) dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 comprende de su terminal N al C un primer dominio variable de la cadena liviana, un primer dominio constante de la cadena liviana, un primer ligador peptídico, un primer dominio variable de la cadena pesada y un primer dominio CH1 constante de la cadena pesada; y

ii) dicha segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3 comprende de su terminal N al C un segundo dominio variable de la cadena liviana, un segundo dominio constante de la cadena liviana, un segundo ligador peptídico, un segundo dominio variable de la cadena pesada y un segundo dominio CH1 constante de la cadena pesada.

7. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 6 que comprende:

i) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

ii) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

iii) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

iv) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; o

v) un primer Fab monocatenario que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50, y un segundo Fab de cadena sencilla que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72; o

vi) un primer Fab monocatenario que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51, y un segundo Fab de cadena sencilla que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72.

8. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 6 o 7, que también comprende un primer y un segundo dominio Fc, en donde dicho primer dominio Fc se une de manera covalente a dicha primera unidad de fijación al antígeno, y dicho segundo dominio Fc se une de manera covalente a dicha segunda unidad de fijación al antígeno.

9. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde,

i) dicho primer dominio Fc comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicho segundo dominio Fc comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

ii) dicho primer dominio Fc comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicho segundo dominio Fc comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V], o

iii) dicho segundo dominio Fc comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicho primer dominio Fc comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

iv) dicho segundo dominio Fc comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicho primer dominio Fc comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V];

en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

10. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde dicho primer o segundo dominio Fc también comprenden una alanina en la posición 234[L234A] y en la posición 235 [L235A], en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

11. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 10, en donde el primer dominio constante de la cadena liviana y el segundo dominio constante de la cadena liviana comprenden un dominio de kappa o lambda humana.

12. Una proteína que comprende

i) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:73, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 79, o

ii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:74, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 79, o

iii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 79, o

iv) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:73, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 80, o

v) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:74, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 80, o

vi) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 80, o

vii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:73, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105, o

viii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:74, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105, o

ix) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105.

13. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la primera unidad de fijación al antígeno de una proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

14. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la primera cadena de polipéptidos de la proteína de acuerdo con la Reivindicación 12.

15. Un vector de expresión que comprende una molécula del ácido nucleico de acuerdo con las Reivindicaciones 13 o 14.

16. Una célula huésped transfectada con el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 15.

17. Un método para fabricar una proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 que comprende

i) cultivar la célula huésped de acuerdo con la Reivindicación 16 en condiciones que permiten la expresión de la proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12; y,

ii) recuperar la proteína.

18. El método de acuerdo con la Reivindicación 17 que comprende además purificar o modificar o formular la proteína.

19. Una proteína de fijación multiespecífica que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3, en donde dicha primera cadena de polipéptidos comprende una primera cadena liviana, un primer ligador y una primera cadena pesada, y la segunda cadena de polipéptidos comprende una segunda cadena liviana, un segundo ligador, y una segunda cadena pesada, en donde el terminal C de dicha primera cadena liviana está ligado de manera covalente al terminal N de dicha primera cadena pesada por medio de dicho primer ligador peptídico, y en donde el terminal C de dicha segunda cadena liviana está ligado de manera covalente al terminal N de dicha segunda cadena pesada por medio de dicho segundo ligador peptídico, en donde dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprenden secuencias CDR seleccionadas del grupo que consiste en i) a iii):

i) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (CDR1), SEQ ID NO: 2 (CDR2) y SEQ ID NO: 3 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) y SEQ ID NO: 6 (CDR3);

ii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) y SEQ ID NO: 9 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR1), SEQ ID NO: 11 (CDR2) y SEQ ID NO: 12 (CDR3);

iii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEQ ID NO: 17 (CDR2) y SEQ ID NO: 18 (CDR3);

y en donde dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprenden secuencias CDR seleccionadas del grupo que consiste en i) a iii):

i) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3);

ii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3), y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEC ID NO: 65 (CDR2) y SEC ID NO: 66 (CDR3); y

iii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (CDR1), SEQ ID NO: 97 (CDR2) y SEQ ID NO: 98 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 (CDR1), SEC ID NO: 100 (CDR2) y SEC ID NO: 101 (CDR3).

20. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde,

i) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (CDR1), SEQ ID NO: 2 (CDR2) y SEQ ID NO: 3 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) y SEQ ID NO: 6 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

ii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) y SEQ ID NO: 9 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR1), SEC ID NO: 11 (CDR2) y SEC ID NO: 12 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

iii) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEC ID NO: 17 (CDR2) y SEC ID NO: 18 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3); o

iv) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (CDR1), SEQ ID NO: 2 (CDR2) y SEQ ID NO: 3 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) y SEQ ID NO: 6 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEQ ID NO: 65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); o

v) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (CDR1), SEQ ID NO:8 (CDR2) y SEQ ID NO:9 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR1), SEC ID NO: 11 (CDR2) y SEC ID NO: 12 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEQ ID NO: 65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); o

vi) CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEC ID NO: 17 (CDR2) y SEC ID NO: 18 (CDR3); y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ

ID NO: 63 (CDR3) y CDR de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEQ ID NO: 65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3).

21. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde dicha primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de la cadena liviana y un dominio variable de la cadena pesada seleccionados del grupo que consiste en i) a iii):

i) un dominio variable de la cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:38;

ii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40; y

iii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

22. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 19 o 21, en donde dicha segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 comprende un dominio variable de la cadena liviana y un dominio variable de la cadena pesada seleccionados del grupo que consiste en i) a iii):

i) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68;

ii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70; y

iii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:102 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:103.

23. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 21 o 22, en donde,

i) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 38; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68; o

ii) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68; o

iii) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 42; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68; o

iv) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 38; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70; o

v) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70; o

vi) dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 42; y dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70.

24. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 23, en donde

i) dicha primera cadena pesada comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicha segunda cadena pesada comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

ii) dicha primera cadena pesada comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W] y dicha segunda cadena pesada comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V], o

iii) dicha segunda cadena pesada comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicha primera cadena pesada comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

iv) dicha segunda cadena pesada comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicha primera cadena pesada comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V],

en donde en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

25. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde dichas primera o segunda cadena pesada también comprenden una alanina en la posición 234[L234A] y en la posición 235 [L235A], en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

26. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 25, en donde dicha primera cadena liviana y dicha segunda cadena liviana comprenden un dominio kappa o lambda humana.

27. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 26, en donde

i) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

ii) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

iii) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende un aminoácido de secuencia SEQ ID NO: 51, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

iv) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; o

v) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; o

vi) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO :71.

28. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 o 19 a 27; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
