

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo que se une a PSMA, que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende:
 - (a) una CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 a 10; y/o
 - (b) una CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11 a 17; y/o
 - (c) una CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18 a 23.
2. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende además una segunda región variable de cadena pesada que comprende:
 - (a) una CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 a 10; y/o
 - (b) una CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11 a 17; y/o
 - (c) una CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18 a 23.
3. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, donde dichas secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 están presentes en un marco humano.
4. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que comprende además una secuencia de región constante de cadena pesada en ausencia de una secuencia de CH1.
5. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, donde la primera región variable de cadena pesada comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 1 a 10; y/o
 - (b) una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 17; y/o
 - (c) una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 a 23.
6. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 2-5, donde la segunda región variable de cadena pesada comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 10; y/o

(b) una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 17; y/o

(c) una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 a 23.

7. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 5-6, que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 10; y

(b) una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 17; y

(c) una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 a 23.

8. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 5-7, donde la segunda región variable de cadena pesada comprende:

(a) una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 10; y

(b) una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 17; y

(c) una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 a 23.

9. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18; o

(b) una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20.

10. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de las SEQ ID NO: 24 a 58.

11. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 24 a 58.

12. El anticuerpo de la Reivindicación 11, donde la secuencia de región variable de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 38.

13. Un anticuerpo que se une a PSMA, que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de la fórmula:

G G S I S S X₁ X₂ Y X₃ (SEQ ID NO: 67)

donde X₁ es S o N;

X₂ es S o N; y

X₃ es Y o F; y

(b) una secuencia de CDR2 de la fórmula:

X₄ X₅ X₆ S G X₇ T (SEQ ID NO: 68)

donde X₄ es I o V;

X₅ es D o Y;

X₆ es Y o D; y

X₇ es Y o S; y

(c) una secuencia de CDR3 de la fórmula:

A R H K A A T A D F D Y (SEQ ID NO: 69),

en un formato monovalente o bivalente.

14. Un anticuerpo que se une a PSMA, que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de la fórmula:

G F X₁ F X₂ X₃ Y G (SEQ ID NO: 70)

donde X₁ es S, I o T;

X₂ es S, T, R o I; y

X₃ es R o S; y

(b) una secuencia de CDR2 de la fórmula:

I X₄ Y D G S N X₅ (SEQ ID NO: 71)

donde X₄ es W o S; y

X₅ es R o K; y

(c) una secuencia de CDR3 de la fórmula:

A R E P R X₆ G Y Y Y X₇ X₈ S G Y X₉ S L D Y (SEQ ID NO: 72)

donde X₆ es I o V;

X₇ es E o D;

X₈ es S o T; y

X₉ es Y o D,

en un formato monovalente o bivalente.

15. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:

una primera región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de la fórmula:

G G S I S S X₁ X₂ Y X₃ (SEQ ID NO: 67)

donde X₁ es S o N;

X₂ es S o N; y

X₃ es Y o F; y

(b) una secuencia de CDR2 de la fórmula:

X₄ X₅ X₆ S G X₇ T (SEQ ID NO: 68)

donde X₄ es I o V;

X₅ es D o Y;

X₆ es Y o D; y

X₇ es Y o S; y

(c) una secuencia de CDR3 de la fórmula:

A R H K A A T A D F D Y (SEQ ID NO: 69), y

una segunda región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de la fórmula:

G F X₁ F X₂ X₃ Y G (SEQ ID NO: 70)

donde X₁ es S, I o T;

X₂ es S, T, R o I; y

X₃ es R o S; y

(b) una secuencia de CDR2 de la fórmula:

I X₄ Y D G S N X₅ (SEQ ID NO: 71)

donde X₄ es W o S; y

X₅ es R o K; y

(c) una secuencia de CDR3 de la fórmula:

A R E P R X₆ G Y Y Y X₇ X₈ S G Y X₉ S L D Y (SEQ ID NO: 72)

donde X₆ es I o V;

X₇ es E o D;

X₈ es S o T; y

X₉ es Y o D.

16. El anticuerpo de la Reivindicación 15, donde la primera región variable de cadena pesada está ubicada más cerca del extremo N con respecto a la segunda región variable de cadena pesada.

17. El anticuerpo de la Reivindicación 15, donde la primera región variable de cadena pesada está ubicada más cerca del extremo C con respecto a la segunda región variable de cadena pesada.

18. Un anticuerpo que se une a PSMA que comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 en un marco de VH humano, donde las secuencias de CDR comprenden una secuencia que tiene dos o menos sustituciones en una secuencia de CDR seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-23.

19. El anticuerpo de la Reivindicación 18, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 en un marco VH humano, donde las secuencias de CDR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-23.
20. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:
una región de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 11 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano.
21. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:
una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano, en una configuración monovalente o bivalente.
22. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:
una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20 en un marco VH humano.
23. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:
una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20, en un marco VH humano, en una configuración monovalente o bivalente.
24. Un anticuerpo que se une al PSMA, que comprende:
una primera región variable de cadena pesada que comprende:
una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18; y
una segunda región variable de cadena pesada que comprende:
una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20,
en un marco VH humano.
25. El anticuerpo de la Reivindicación 24, donde la primera región variable de cadena pesada está ubicada más cerca del extremo N con respecto a la segunda región variable de cadena pesada.
26. El anticuerpo de la Reivindicación 24, donde la primera región variable de cadena pesada está ubicada más cerca del extremo C con respecto a la segunda región variable de cadena pesada.

27. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-14 y 18-23, que es monoespecífico.
28. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-26, que es multiespecífico.
29. El anticuerpo de la Reivindicación 28, que es biespecífico.
30. El anticuerpo de la Reivindicación 28 o 29, que tiene afinidad de unión a una proteína CD3 y una proteína PSMA.
31. El anticuerpo de la Reivindicación 30, que comprende un dominio VH de unión a CD3 que comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano; y opcionalmente además comprende una cadena liviana fija que comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 63, y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano.
32. El anticuerpo de la Reivindicación 30 o 31, que comprende un dominio VH de unión a CD3 que comprende una secuencia que tiene al menos un 95% de identidad de secuencia con la secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 65; y opcionalmente además comprende una cadena liviana fija que comprende una secuencia que tiene al menos un 95% de identidad de secuencia con la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 66.
33. El anticuerpo de la Reivindicación 28 o 29, que tiene afinidad de unión a dos epítomos diferentes de la misma proteína PSMA.
34. El anticuerpo de la Reivindicación 33, que tiene afinidad de unión a CD3.
35. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-34, que se encuentra en un formato CAR-T.
36. Un anticuerpo biespecífico que comprende:
- una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 60 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano;
 - una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y

iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11 y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano.

37. Un anticuerpo biespecífico que comprende:

i. una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano;

ii. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y

iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano, en una configuración monovalente o bivalente.

38. Un anticuerpo biespecífico que comprende:

i. una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano;

ii. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y

iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20, en un marco VH humano.

39. Un anticuerpo biespecífico que comprende:

i. una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano;

ii. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y

iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20, en un marco VH humano, en una configuración monovalente o bivalente.

40. Un anticuerpo multiespecífico que comprende:

i. una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano;

ii. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y

iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, donde el dominio de unión al antígeno comprende una primera y una segunda región de unión al antígeno, en una configuración bivalente, donde:

la primera región de unión al antígeno comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 11 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano; y

la segunda región de unión al antígeno comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 7, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 20, en un marco VH humano.

41. El anticuerpo multiespecífico de la Reivindicación 40, donde la primera región de unión al antígeno está ubicada más cerca del extremo N con respecto a la segunda región de unión al antígeno.

42. El anticuerpo multiespecífico de la Reivindicación 40, donde la primera región de unión al antígeno está ubicada más cerca del extremo C con respecto a la segunda región de unión al antígeno.

43. El anticuerpo multiespecífico o biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 36-42, donde la primera y segunda regiones de unión al antígeno del dominio de unión al antígeno del anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA están conectadas por un enlazador polipeptídico.

44. El anticuerpo multiespecífico o biespecífico de la Reivindicación 43, donde el enlazador polipeptídico es un enlazador GS.

45. El anticuerpo multiespecífico o biespecífico de la Reivindicación 44, donde el enlazador GS consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 73 o la SEQ ID NO: 74.

46. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 36-39, donde el dominio de unión al antígeno del anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA es monoparatópico e induce menos producción de citocinas en comparación con un dominio de unión al antígeno biparatópico.

47. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 36-39, donde el dominio de unión al antígeno del anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA es monoparatópico y expande los linfocitos T CD8⁺ en mayor medida que un dominio de unión al antígeno biparatópico.
48. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-45, donde el anticuerpo es biparatópico y tiene una mayor afinidad por PSMA en comparación con un anticuerpo anti-PSMA monoparatópico.
49. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-45, donde el anticuerpo es biparatópico y tiene una función efectora aumentada en comparación con un anticuerpo anti-PSMA monoparatópico.
50. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-49, en donde el anticuerpo comprende una Fc variante.
51. El anticuerpo de la Reivindicación 50, en donde el anticuerpo comprende una Fc silenciada.
52. Una molécula similar a anticuerpo de tres cadenas que se une a una proteína CD3 y a una proteína PSMA que comprende:
un primer polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 86;
un segundo polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 87; y
un tercer polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 88, 89, 90, 91, 92, o 93.
53. La molécula similar a anticuerpo de tres cadenas de la Reivindicación 52, en donde el tercer polipéptido comprende la SEQ ID NO: 88.
54. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-53.
55. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-53.
56. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 55.
57. Una célula que comprende el vector de la Reivindicación 56.
58. Un método de producir un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1-53, que comprende cultivar una célula de acuerdo con la Reivindicación 57 en condiciones que permitan la expresión del anticuerpo y aislar el anticuerpo de la célula.