

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de fijación al antígeno biespecífica, que comprende
(a) una primera porción de fijación al antígeno que se fija a un primer antígeno, en donde el primer antígeno es GPRC5D y la primera porción de fijación al antígeno comprende

(i) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 83, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 84 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 86, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 87, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 88 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 89;

(ii) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 83, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 85 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 86, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 87, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 88 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 89,

(iii) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 90, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 91 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 93, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 94, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 95 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 97;

(iv) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 90, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 91 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 93, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 94, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 96 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 97; o

(v) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 90, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 92 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 93, y una

región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 94, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 95 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 97; y

(b) una segunda porción de fijación al antígeno que se fija a un segundo antígeno, en donde el segundo antígeno es CD3 y la segunda porción de fijación al antígeno comprende

(i) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 29, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 30 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 31, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 32, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 33 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 34;

(i) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 98, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 99 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 100, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 101, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 102 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 103; o

(ii) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 106, una HCDR 2 de SEQ ID NO: 107 y una HCDR 3 de SEQ ID NO: 108, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 109, una LCDR 2 de SEQ ID NO: 110 y una LCDR 3 de SEQ ID NO: 111.

2. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 1,

(i) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 13, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o

(ii) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una

secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 15, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; o

(iii) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 48, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; o

(iv) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 49, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52; o

(v) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 57, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64; o

(vi) en donde la VH de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 58, y en donde la VL de la primera porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

3. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la VH de la segunda porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos

- (i) que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35, y la VL de la segunda porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36;
- (ii) que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, y la VL de la segunda porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105; o
- (iii) que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112, y la VL de la segunda porción de fijación al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113.
4. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera y/o la segunda porción de fijación al antígeno son una molécula Fab.
5. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la segunda porción de fijación al antígeno es una molécula Fab, en donde los dominios variables VL y VH o los dominios constantes CL y CH1, particularmente los dominios variables VL y VH, de la cadena liviana de Fab y la cadena pesada de Fab se reemplazan entre sí.
6. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la primera porción de fijación al antígeno es una molécula Fab, en donde, en el dominio constante, el aminoácido en la posición 124 se sustituye independientemente con lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat) y el aminoácido en la posición 123 se sustituye independientemente con lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y, en el dominio constante CH1, el aminoácido en la posición 147 se sustituye independientemente con ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat) y el aminoácido en la posición 213 se sustituye independientemente con ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D)

(numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat).

7. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la primera y la segunda porción de fijación al antígeno se fusionan entre sí, opcionalmente mediante un ligador peptídico.
8. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada una de la primera y la segunda porción de fijación al antígeno son una molécula Fab y en donde (i) la segunda porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la primera porción de fijación al antígeno, o (ii) la primera porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la segunda porción de fijación al antígeno.
9. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una tercera porción de fijación al antígeno.
10. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la tercera porción de antígeno es idéntica a la primera porción de fijación al antígeno.
11. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad.
12. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde cada una de la primera, la segunda y, cuando esté presente, la tercera porción de fijación al antígeno es una molécula Fab;

y en donde (i) la segunda porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la primera porción de fijación al antígeno y la primera porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la primera subunidad del dominio Fc, o (ii) la primera porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la segunda porción de fijación al antígeno y la segunda porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la primera subunidad del dominio Fc;

y en donde la tercera porción de fijación al antígeno, cuando está presente, se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la segunda subunidad del dominio Fc.

13. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde el dominio Fc es un dominio Fc de IgG.
14. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el dominio Fc es un dominio Fc de IgG₁.
15. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el dominio Fc es un dominio Fc humano.
16. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde un residuo de aminoácido en el dominio CH3 de la primera subunidad del dominio Fc se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más grande, lo que genera una protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad que es posicionable en una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad, y un residuo de aminoácido en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño, lo que genera una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad dentro de la cual es posicionable la protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad.
17. La molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la fijación a un receptor Fc y/o la función efectora.
18. Uno o más polinucleótidos aislados que codifican la molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
19. Uno o más vectores, particularmente vectores de expresión, que comprenden los polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 18.
20. Una célula huésped que comprende los polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 18 o los vectores de acuerdo con la reivindicación 19.

21. Un método para producir una molécula de fijación al antígeno biespecífica que se fija a GPRC5D, que comprende las etapas de a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 20 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de fijación al antígeno biespecífica y b) opcionalmente recuperar la molécula de fijación al antígeno biespecífica.
22. Una molécula de fijación al antígeno biespecífica que se fija GPRC5D, producida mediante el método de acuerdo con la reivindicación 21.
23. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de fijación al antígeno biespecífica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.