

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo de longitud completa que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 (glicoproteína trofoblástica), que comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL) seleccionadas del grupo que consiste en:

a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 41, 42 y 43, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 45, DAS y de la SEQ ID N°: 46, respectivamente,

b) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 6, 7 y 8, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 10, AAS y de la SEQ ID N°: 11, respectivamente, y

c) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 48, 49 y 50, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 52, DAS y de la SEQ ID N°: 53, respectivamente.

2. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 6, 7 y 8, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 10, AAS y de la SEQ ID N°: 11, respectivamente.

3. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 41, 42 y 43, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las

secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 45, DAS y de la SEQ ID N°: 46, respectivamente.

4. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 48, 49 y 50, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 52, DAS y de la SEQ ID N°: 53, respectivamente.

5. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL) seleccionadas del grupo que consiste en:

a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 5 y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 9,

b) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 40 y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 44; y

c) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 47 y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 51.

6. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo es un anticuerpo de IgG1 de longitud completa.

7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un anticuerpo monovalente.

8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un anticuerpo bivalente.

9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un anticuerpo monoespecífico.

10. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, que es un anticuerpo biespecífico que comprende una región de unión al antígeno de un anticuerpo que se une a CD3 ϵ (épsilon) humana, en donde la región de unión al antígeno que se une a CD3 comprende

una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 54, 55 y 56, respectivamente;

y,

una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 58, GTN y 59, respectivamente.

11. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la región de unión al antígeno que se une a CD3 comprende

una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 57;

y,

una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 60.

12. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, que es un anticuerpo biespecífico que comprende una región de unión al antígeno de un anticuerpo que se une a CD3 ϵ (épsilon) humana, en donde la región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las CDR1, CDR2, y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en las SEQ ID N°: 54, 55 y 67, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en la SEQ ID N°: 58, la secuencia GTN y la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 59, respectivamente.

13. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde

la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 6, 7 y 8, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 10, AAS y la SEQ ID N°: 11, respectivamente;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en las SEQ ID N°: 54, 55 y 67, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en la SEQ ID N°: 58, la secuencia GTN y la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 59, respectivamente.

14. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde

la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 41, 42 y 43, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 45, DAS y 46, respectivamente;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en las SEQ ID N°: 54, 55 y 67, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en la SEQ ID N°: 58, la secuencia GTN y la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 59, respectivamente.

15. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde

la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de las SEQ ID N°: 48, 49 y 50, respectivamente, y una región variable de la cadena

liviana (VL) que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 52, DAS y 53, respectivamente;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en las SEQ ID N°: 54, 55 y 67, respectivamente, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias que se muestran en la SEQ ID N°: 58, la secuencia GTN y la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 59, respectivamente.

16. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, en donde la región de unión al antígeno que se puede unir a la CD3 humana comprende una secuencia VH que se muestra en la SEQ ID N°: 68 y una secuencia VL que se muestra en la SEQ ID N°: 60.

17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 y 13, en donde la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 5, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 9;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a la CD3 humana comprende una secuencia VH que se muestra en la SEQ ID N°: 68 y una secuencia VL que se muestra en la SEQ ID N°: 60.

18. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 y 14, en donde la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 40, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 44;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a la CD3 humana comprende una secuencia VH que se muestra en la SEQ ID N°: 68 y una secuencia VL que se muestra en la SEQ ID N°: 60.

19. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 y 15, en donde la región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 comprende una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 47, y una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 51;

y

la región de unión al antígeno que se puede unir a la CD3 humana comprende una secuencia VH que se muestra en la SEQ ID N°: 68 y una secuencia VL que se muestra en la SEQ ID N°: 60.

20. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo comprende dos regiones constantes de la cadena pesada (CH) y dos regiones constantes de la cadena liviana (CL).

21. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo comprende una primera y segunda cadena pesada,

en donde el aminoácido en la posición correspondiente a K409 en una cadena pesada de la IgG1 humana es R en dicha primera cadena pesada, y el aminoácido en la posición correspondiente a F405 en una cadena pesada de la IgG1 humana es L en dicha segunda cadena pesada, o

en donde el aminoácido en la posición correspondiente a K409 en una cadena pesada de la IgG1 humana es R en dicha segunda cadena pesada, y el aminoácido en la posición correspondiente a F405 en una cadena pesada de la IgG1 humana es L en dicha primera cadena pesada.

22. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo comprende una primera y una segunda cadena pesada, y en donde en ambas primera y segunda cadenas pesadas, los residuos de aminoácidos en las posiciones

correspondientes a las posiciones L234 y L235 en una cadena pesada de la IgG1 humana de acuerdo con la numeración EU son F y E, respectivamente.

23. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo comprende una primera y una segunda cadenas pesadas, y en donde en ambas primera y segunda cadenas pesadas, el residuo de aminoácido en la posición correspondiente a la posición D265 en una cadena pesada de la IgG1 humana de acuerdo con la numeración EU es A.

24. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena liviana kappa (κ).

25. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena liviana lambda (λ).

26. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena liviana lambda (λ) y una cadena liviana kappa (κ).

27. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena liviana lambda que comprende una región de unión que se puede unir a CD3, y una cadena pesada y una cadena liviana kappa que comprende una región de unión que se puede unir a 5T4.

28. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12, 14, y 18, que comprende

una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4, que comprende una secuencia de región variable de la cadena pesada (VH) que se muestra en la SEQ ID N°: 40, y una secuencia de región variable de la cadena liviana (VL) que se muestra en la SEQ ID N°: 44,

una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 humana, que comprende una secuencia VH que se muestra en la SEQ ID N°: 68 y una secuencia VL que se muestra en la SEQ ID N°: 60,

una primera y segunda cadena pesada, en donde

en dicha primera cadena pesada los aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones L234, L235, D265 y K409 en una cadena pesada de IgG1 humana, son F, E, A y R, respectivamente, donde las posiciones de los aminoácidos están numeradas de acuerdo con la numeración EU,

en dicha segunda cadena pesada los aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones L234, L235, D265 y F405 en una cadena pesada de IgG1 humana, son F, E, A y L, respectivamente, donde las posiciones de los aminoácidos están numeradas de acuerdo con la numeración EU,

una región Fc, que es un isotipo de IgG1 humana; y

una región constante de cadena liviana kappa que consiste en la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 95, y una región constante de cadena liviana lambda que consiste en la secuencia que se muestra en la SEQ ID N°: 96.

29. Un inmunoconjugado o un conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y una unidad terapéutica, en donde la unidad terapéutica se selecciona de un agente citotóxico, un fármaco quimioterapéutico, una citoquina, un inmunosupresor, antibióticos o un radioisótopo.

30. Una construcción de ácidos nucleicos o combinación de construcciones de ácidos nucleicos que comprende

a) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 y

b) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena liviana de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28.

31. Una construcción de ácidos nucleicos o combinación de construcciones de ácidos nucleicos de acuerdo con la Reivindicación 30, que además comprende

a) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28; y

b) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena liviana de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28.

32. Un vector de expresión o combinación de vectores de expresión que comprende

a) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 y

b) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena liviana de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28.

33. El vector de expresión o combinación de vectores de expresión de acuerdo con la Reivindicación 32, que además comprende

a) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28; y

b) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena liviana de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28.

34. Una célula recombinante o combinación de células recombinantes que comprende una construcción de ácidos nucleicos o combinación de construcciones de ácidos nucleicos definida en cualquiera de las Reivindicaciones 30 o 31, o un vector de expresión o combinación de vectores de expresión definido en la Reivindicación 32 o 33.

35. La célula recombinante o combinación de células recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 34, en donde dicha célula o combinación de células es de origen humano, o es de origen de roedores.

36. La célula o combinación de células de acuerdo con la Reivindicación 34 o 35, que es una célula o combinación de células de riñón embrionario humano (HEK), una célula o combinación de células HEK/Expi, una célula o combinación de células de ovario de hámster chino, o una célula o combinación de células CHO/N50.

37. Una composición que comprende un anticuerpo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28.

38. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Un método para producir un anticuerpo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, que comprende los pasos de

- a) cultivar una célula huésped que comprende un vector de expresión o combinación de vectores de expresión definido en la Reivindicación 32 ó 33; y
- b) y purificar dicho anticuerpo a partir del medio de cultivo.

40. Un método para producir un anticuerpo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 10-28, que comprende los pasos de

- a) Proveer un anticuerpo que se puede unir a 5T4 mediante cultivo de una célula huésped que comprende un vector de expresión o combinación de vectores de expresión definido en la Reivindicación 32 ó 33 en condiciones que permitirán la expresión del anticuerpo que se puede unir a 5T4, y purificar el anticuerpo que se puede unir a 5T4 a partir del medio de cultivo;
- b) Proveer un anticuerpo que se puede unir a CD3 mediante cultivo de una célula huésped que comprende un vector de expresión que comprende
 - I) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región de unión al

antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28; y

II) una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de la cadena liviana de un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 definida en cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 28

en condiciones que permitirán la expresión del anticuerpo que se puede unir a CD3, y purificar el anticuerpo que se puede unir a CD3 a partir del medio de cultivo;

c) incubar dicho anticuerpo que se puede unir a 5T4 junto con dicho anticuerpo que se puede unir a CD3 en condiciones reductoras suficientes como para someter las cisteínas en la región de bisagra a isomerización con puentes disulfuro, y

d) obtener dicho anticuerpo.

41. Un kit de partes, que comprende un anticuerpo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28.
