

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico CARACTERIZADO PORQUE comprende:
 - (i) una región de unión a CD30 que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 1, 2 y 3, respectivamente, y una primera región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 4, 5 y 6, respectivamente, y
 - (ii) una región de unión a CD3 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 7, 8 y 9, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 10, 11 y 12, respectivamente.
2. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la primera región variable de cadena pesada y/o la primera región variable de cadena ligera son humanas.
3. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE la segunda región variable de cadena pesada y/o la segunda región variable de cadena ligera están humanizadas.
4. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE X en SEQ ID N.º 9 es una H.
5. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE X en SEQ ID N.º 9 es una G.
6. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE la primera región variable de cadena pesada comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 13 y la primera región variable de cadena ligera comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 14.
7. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE la segunda región variable de cadena pesada comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 15 y la segunda región variable de cadena ligera comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 16.
8. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

anteriores, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.

9. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo multiespecífico comprende una región Fc formada por un primer y un segundo polipéptidos Fc.
10. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc es una región Fc IgG1, de preferencia una región Fc IgG1 humana.
11. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo de longitud completa.
12. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región Fc inerte.
13. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, CARACTERIZADO PORQUE el primer y/o segundo polipéptidos Fc comprende(n) una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en las posiciones L234 y/o L235 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde las sustituciones son, de preferencia, por F y E, respectivamente, en donde las posiciones de aminoácido son las definidas mediante la numeración Eu.
14. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, CARACTERIZADO PORQUE el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y/o segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición G236 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por R, en donde las posiciones de aminoácidos son las definidas mediante la numeración Eu.
15. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición G236 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por R.
16. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, CARACTERIZADO

PORQUE el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y/o segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición D265 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por A, en donde las posiciones de aminoácidos son las definidas mediante la numeración Eu.

17. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición D265 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por A.
18. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, CARACTERIZADO PORQUE uno del primero y del segundo polipéptidos Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235 y G236 por F, E y R, respectivamente, y el otro polipéptido Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235E y D265 por F, E y A, respectivamente, en donde las posiciones de aminoácidos son como se define mediante la numeración Eu.
19. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE el primer polipéptido Fc y la primera región variable de cadena pesada están comprendidos dentro de la misma cadena polipeptídica y en donde el segundo polipéptido Fc y la segunda región variable de cadena pesada están comprendidos dentro de la misma cadena polipeptídica.
20. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE el primer polipéptido Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235 y G236 por F, E y R, respectivamente, y el segundo polipéptido Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235E y D265 por F, E y A, respectivamente, en donde las posiciones de aminoácidos son las definidas por la numeración Eu.
21. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, CARACTERIZADO PORQUE en el primer polipéptido Fc, al menos uno de los aminoácidos en las posiciones correspondientes a una posición seleccionada del grupo que

consiste en: T366, L368, K370, D399, F405, Y407 y K409 en una cadena pesada de IgG1 humana han sido sustituidos, y en el segundo polipéptido Fc al menos uno de los aminoácidos en las posiciones correspondientes a una posición seleccionada del grupo que consiste en: T366, L368, K370, D399, F405, Y407 y K409 en una cadena pesada de IgG1 humana han sido sustituidos, y en donde dichas sustituciones en el primer y segundo polipéptidos Fc no están en las mismas posiciones, en donde las posiciones de aminoácidos son como se definen en la numeración Eu.

22. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L en el primer polipéptido Fc y en donde el aminoácido en la posición correspondiente a K409 es R en el segundo polipéptido Fc, o viceversa.

23. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el aminoácido en la posición correspondiente a K409 es R en el primer polipéptido Fc y en donde el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L en el segundo polipéptido Fc.

24. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) una región de unión a CD30 que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 1, 2 y 3, respectivamente, y una primera región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 4, 5 y 6, respectivamente, y

(ii) una región de unión a CD3 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 7, 8 y 9, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 10, 11 y 12, respectivamente;

en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico y comprende una región Fc que consiste en un primer y un segundo polipéptidos Fc;

en donde el primer polipéptido Fc y la primera región variable de la cadena pesada están comprendidos dentro de la misma cadena polipeptídica y en donde el segundo polipéptido Fc y la segunda región variable de la cadena pesada están comprendidos dentro de la misma cadena polipeptídica;

en donde el primer polipéptido Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235 y G236 por F, E y R,

respectivamente, y el segundo polipéptido Fc comprende sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234, L235 y D265 por F, E y A, respectivamente, en donde las posiciones de los aminoácidos son como se definen mediante la numeración Eu; y

en donde el aminoácido en la posición correspondiente a K409 es R en el primer polipéptido Fc y en donde el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L en el segundo polipéptido Fc.

25. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE comprende o consiste en las secuencias de cadena pesada establecidas en SEQ ID N.º 17 y 19 y las secuencias de cadena ligera establecidas en SEQ ID N.º 18 y 20.

26. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO PORQUE comprende o consiste en las secuencias de cadena pesada establecidas en SEQ ID N.º 17 y 19 y las secuencias de cadena ligera establecidas en SEQ ID N.º 18 y 20, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.

27. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE:

- (i) la región de unión a CD30 y/o la región de unión a CD3 es un Fab,
- (ii) la región de unión a CD30 y/o la región de unión a CD3 es un scFv,
- (iii) la región de unión a CD30 es Fab y la región de unión a CD3 es un scFv, o
- (iv) la región de unión a CD30 es un scFv y la región de unión a CD3 es un Fab.

28. Una construcción de ácido nucleico, o una combinación de construcciones de ácido nucleico, CARACTERIZADA PORQUE codifica el anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

29. Un vector de expresión, o una combinación de vectores de expresión, CARACTERIZADO PORQUE comprende la o las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28.

30. Un vehículo de administración CARACTERIZADO PORQUE comprende la o las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28.

31. El vehículo de administración de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE dicho vehículo de administración es una partícula.

32. El vehículo de administración de acuerdo con la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE dicha partícula es una nanopartícula lipídica.
33. El vehículo de administración de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE dicha nanopartícula lipídica comprende lípidos, aminolípidos ionizables, PEG-lípidos, colesterol o cualquier combinación de los mismos.
34. Una célula hospedante recombinante capaz de producir el anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADA PORQUE la célula hospedante comprende una o más construcciones de ácido nucleico que codifican el anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
35. La célula hospedante recombinante de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE la célula hospedante recombinante es una célula CHO.
36. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un portador farmacéuticamente aceptable.
37. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28, el vehículo de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso como medicamento.
38. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28, el vehículo de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
39. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28, el vehículo de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en el tratamiento de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin (NHL).

40. El anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE el linfoma no Hodgkin es linfoma no Hodgkin de linfocitos T (T-NHL).
41. El anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE T-NHL es un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) o un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).
42. El anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, CARACTERIZADO PORQUE el linfoma no Hodgkin de linfocitos T (T-NHL) es linfoma anaplásico de células grandes (ALCL).
43. El anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE el linfoma no Hodgkin es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B (B-NHL).
44. El anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 43, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo multiespecífico, las construcciones de ácido nucleico, el vehículo de administración o la composición farmacéutica fue administrada por vía intravenosa y/o subcutánea, de preferencia, subcutánea.
45. Un método para producir un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE comprende:
- (i) cultivar la célula hospedante recombinante de la reivindicación 34 o 35 en condiciones en las que se produce el anticuerpo, y
 - (ii) aislar el anticuerpo multiespecífico producido a partir del cultivo.
46. Un método para producir un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 26, CARACTERIZADO PORQUE comprende:
- a) proporcionar un primer anticuerpo que comprende la región de unión CD30 como se describe en la reivindicación 1 (i), y un segundo anticuerpo que comprende la región de unión CD3 como se describe en la reivindicación 1 (ii), en donde dichos anticuerpos contienen opcionalmente las características adicionales descritas en las

reivindicaciones 2 a 26,

en donde el primer y segundo anticuerpos comprenden una región Fc, y

en donde las secuencias de la primera y segunda regiones CH3 del primer y segundo anticuerpos son diferentes y son tales que la interacción heterodimérica entre la primera y segunda regiones CH3 es más fuerte que cada una de las interacciones homodiméricas de la primera y segunda regiones CH3;

- b) incubar el primer anticuerpo junto con el segundo anticuerpo en condiciones reductoras suficientes para permitir que las cisteínas en las regiones bisagra experimenten una isomerización por enlace disulfuro; y
- c) obtener el anticuerpo multiespecífico que comprende la primera cadena pesada de inmunoglobulina y la primera cadena ligera de inmunoglobulina del primer anticuerpo y la segunda cadena pesada de inmunoglobulina y la segunda cadena ligera de inmunoglobulina del segundo anticuerpo.

47. Un kit, tal como un kit para su uso como diagnóstico complementario/para identificar dentro de una población de pacientes, a aquellos pacientes que tienen propensión a responder al tratamiento con un anticuerpo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE comprende un anticuerpo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27; e instrucciones para el uso de dicho kit.

48. Una composición de diagnóstico CARACTERIZADA PORQUE comprende un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

49. Un anticuerpo CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) una región de unión a CD30 que comprende una primera región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 1, 2 y 3, respectivamente, y una primera región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 4, 5 y 6, respectivamente, y

(ii) una región Fc formada por un primer y un segundo polipéptidos Fc, en donde el primer y el segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y el segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición G236 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por R, en donde las posiciones de aminoácidos son las definidas por la numeración Eu.

50. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE la primera

región variable de cadena pesada comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 13 y la primera región variable de cadena ligera comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 14.

51. El anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 50, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende o consiste en las secuencias de cadena pesada establecidas en SEQ ID N.º 17 y las secuencias de cadena ligera establecidas en SEQ ID N.º 18.

52. Un anticuerpo CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(i) una región de unión a CD3 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 7, 8 y 9, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 10, 11 y 12, respectivamente, y

(ii) una región Fc que consiste en un primer y un segundo polipéptidos Fc, en donde el primer y el segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y en donde el primer y el segundo polipéptidos Fc comprenden, además, una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición G236 en una cadena pesada IgG1 humana, en donde la sustitución es, de preferencia, por R, en donde las posiciones de aminoácidos son las definidas por la numeración Eu.

53. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 52, CARACTERIZADO PORQUE X en SEQ ID N.º 9 es una H.

54. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 52, CARACTERIZADO PORQUE X en SEQ ID N.º 9 es una G.

55. El anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 54, CARACTERIZADO PORQUE la segunda región variable de cadena pesada comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 15 y la segunda región variable de cadena ligera comprende la secuencia establecida en SEQ ID N.º 16.

56. El anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 55, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa.

57. El anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 56, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de los aminoácidos en las posiciones

correspondientes a una posición seleccionada del grupo que consiste en: T366, L368, K370, D399, F405, Y407 y K409 en una cadena pesada de IgG1 humana han sido sustituidos, en donde de preferencia, el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L o el aminoácido en la posición correspondiente a K409 es R.

58. Un método para producir un anticuerpo multiespecífico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) proporcionar un primer anticuerpo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51 o 55 a 57 y un segundo anticuerpo que comprende:

(i) una región de unión a CD3 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 7, 8 y 9, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 10, 11 y 12, respectivamente, y

(ii) una región Fc que consiste en un primer y segundo polipéptidos Fc en donde el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición D265 por A en una cadena pesada de IgG1 humana,

o

proporcionar un segundo anticuerpo tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57 y un primer anticuerpo que comprende

(i) una región de unión a CD30 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 1, 2 y 3, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 4, 5 y 6, respectivamente, y

(ii) una región Fc que consiste en un primer y segundo polipéptidos Fc en donde el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición D265 por A en una cadena pesada de IgG1 humana,

en donde las secuencias de la primera y segunda regiones CH3 del primer y segundo anticuerpo son diferentes y son tales que la interacción heterodimérica entre la primera y segunda regiones CH3 es más fuerte que cada una de las interacciones homodiméricas de la primera y segunda regiones CH3; en donde de preferencia, el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L en la primera región CH3 y el aminoácido en la posición

correspondiente a K409 es R en la segunda región CH3, o viceversa,

- b) incubar el primer anticuerpo junto con el segundo anticuerpo en condiciones reductoras suficientes para permitir que las cisteínas en las regiones bisagra experimenten una isomerización por enlace disulfuro; y
- c) obtener el anticuerpo multiespecífico que comprende la primera cadena pesada de inmunoglobulina y la primera cadena ligera de inmunoglobulina del primer anticuerpo y la segunda cadena pesada de inmunoglobulina y la segunda cadena ligera de inmunoglobulina del segundo anticuerpo.

59. El método para producir un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 58, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

- a) proporcionar un primer anticuerpo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51 o 55 a 57 y un segundo anticuerpo que comprende:
 - (i) una región de unión a CD3 que comprende una segunda región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 7, 8 y 9, respectivamente, y una segunda región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en SEQ ID N.º 10, 11 y 12, respectivamente, y
 - (ii) una región Fc que consiste en un primer y segundo polipéptidos Fc en donde el primer y segundo polipéptidos Fc comprenden sustituciones de los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos en las posiciones L234 y L235 por F y E, respectivamente, y una sustitución de un aminoácido correspondiente al aminoácido en la posición D265 por A en una cadena pesada de IgG1 humana,

en donde las secuencias de la primera y segunda regiones CH3 del primer y segundo anticuerpos son diferentes y son tales que la interacción heterodimérica entre la primera y segunda regiones CH3 es más fuerte que cada una de las interacciones homodiméricas de la primera y segunda regiones CH3; en donde de preferencia, el aminoácido en la posición correspondiente a K409 es R en la primera región CH3 y el aminoácido en la posición correspondiente a F405 es L en la segunda región CH3,

- b) incubar el primer anticuerpo junto con el segundo anticuerpo en condiciones reductoras suficientes para permitir que las cisteínas en las regiones bisagra experimenten una isomerización por enlace disulfuro; y
- c) obtener el anticuerpo multiespecífico que comprende la primera cadena pesada de inmunoglobulina y la primera cadena ligera de inmunoglobulina del primer anticuerpo y la segunda cadena pesada de inmunoglobulina y la segunda cadena ligera de inmunoglobulina del segundo anticuerpo.

60. Un anticuerpo multiespecífico obtenido por un método como el descrito en una cualquiera

de las reivindicaciones 58 a 59.