

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo triespecífico o un fragmento de anticuerpo de este que comprende al menos tres
5 porciones de unión, al menos una de las cuales se une a CD3 humano, al menos una que se une a BCMA humano y al menos una de las cuales se une a CD38 humano.

2. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de la reivindicación 1 que comprende
10 además una cadena ligera común.

3. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a CD3 humano comprende un
15 conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende: sec. con núm. de ident.: 181, sec. con núm. de ident.: 307 y sec. con núm. de ident.: 433; sec. con núm. de ident.: 184, sec. con núm. de ident.: 310 y sec. con
20 núm. de ident.: 436; sec. con núm. de ident.: 186, sec. con núm. de ident.: 312 y sec. con núm. de ident.: 438; sec. con núm. de ident.: 188, sec. con núm. de ident.: 314 y sec. con núm. de ident.: 440; sec. con núm. de ident.: 192, sec. con núm. de ident.: 318 y sec. con núm. de
25 ident.: 444.

4. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende: sec. con núm. de ident.: 234, sec. con núm. de ident.: 360 y sec. con núm. de ident.: 486; sec. con núm. de ident.: 219, sec. con núm. de ident.: 345 y sec. con núm. de ident.: 471; sec. con núm. de ident.: 227, sec. con núm. de ident.: 353 y sec. con núm. de ident.: 479; sec. con núm. de ident.: 231, sec. con núm. de ident.: 357 y sec. con núm. de ident.: 483.

5. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a CD38 humano comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende: sec. con núm. de ident.: 236, sec. con núm. de ident.: 362 y sec. con núm. de ident.: 712; sec. con núm. de ident.: 239, sec. con núm. de ident.: 365 y sec. con núm. de ident.: 491; sec. con núm. de ident.: 237, sec. con núm. de ident.: 363 y sec. con núm. de ident.: 700; sec. con núm. de ident.: 248, sec. con núm. de ident.: 374 y sec. con núm. de ident.: 500.

6. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a CD3 humano comprende una
5 cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las sec. con núms. de ident.: 55;
10 58; 60; 62 y 66.

7. El anticuerpo multiespecífico triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano
15 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las sec. con núms. de
20 ident.: 93, 101, 105 y 108, o a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las sec. con núms. de ident.: 93, 101, 105 y 108, en donde las secuencias de aminoácidos comprenden además la sustitución de aminoácido N82aS.

25 8. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 89 %, 90 %, 5 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las sec. con núms. de ident.: 110; 113, 122 y 111.

9. El anticuerpo triespecífico o fragmento de 10 anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una porción de unión que se une a CD3 humano comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 15 181, sec. con núm. de ident.: 307 y sec. con núm. de ident.: 433, y un conjunto de CDR de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 721, sec. con núm. de ident.: 722 y sec. con núm. de ident.: 723; la al menos una porción de unión que 20 se une a BCMA humano comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 234, sec. con núm. de ident.: 360 y sec. con núm. de ident.: 486, y un conjunto de CDR de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de 25 la sec. con núm. de ident.: 721, sec. con núm. de ident.: 722 y sec. con núm. de ident.: 723; y la al menos una

porción de unión que se une a CD38 humano comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 239, sec. con núm. de ident.: 365 y sec. con núm. de ident.: 491, y un conjunto de CDR de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 721, sec. con núm. de ident.: 722 y sec. con núm. de ident.: 723.

10. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende tres cadenas de aminoácidos que tienen secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 546, sec. con núm. de ident.: 547 y sec. con núm. de ident.: 1.

11. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano está fusionada en el extremo N al extremo C de la al menos una porción de unión que se une a CD3 humano a través de un enlazador peptídico.

12. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano está fusionada en el extremo C al extremo N de la al menos una porción de unión que se une a CD3 humano a través de un enlazador peptídico, o en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano está

fusionada en el extremo C al extremo N de la al menos una porción de unión que se une a CD38 humano a través de un enlazador peptídico, o en donde la al menos una porción de unión que se une a BCMA humano está fusionada en el extremo N al extremo C de la al menos una porción de unión que se une a CD38 humano a través de un enlazador peptídico.

13. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo triespecífico o el fragmento de anticuerpo de este comprende un dominio Fc que no ocurre naturalmente.

14. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como un medicamento.

15. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa BCMA y/o CD38.

16. El anticuerpo triespecífico o fragmento de anticuerpo de este de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, para uso en el tratamiento del mieloma múltiple, mieloma múltiple recidivante, mieloma múltiple refractario, mieloma múltiple recidivante/refractario, mieloma múltiple latente, mieloma múltiple activo, leucemia linfoblástica

aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma, cáncer de mama tal como cáncer de mama Her2+, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, linfoma de células B del centro germinal o leucemia
5 linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma ovárico seroso de alto
10 grado, cáncer peritoneal.

17. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de este o fragmento de unión a antígeno que se une al mismo epítipo en CD3 humano que un anticuerpo de referencia o fragmento de anticuerpo de este que comprende al menos
15 una porción de unión que se une a CD3 humano, una porción de unión que se une a BCMA y una porción de unión que se une a CD38 de acuerdo con la reivindicación 9.

18. Un epítipo en el dominio extracelular de CD38 humano que está unido por el anticuerpo o fragmento
20 de anticuerpo de este de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y que comprende los residuos Glu103, Gln107, Thr114, Thr116, Arg194, Arg195, Glu198, Ala199, Asp202, Ser224, His228, Asn229, Gln231, Pro232, Glu233, Lys234, Val235, Gln236, Ile265, Ser267, Lys268,
25 Arg269 y Asn270, como se detecta mediante cristalografía de rayos X.

19. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de este que se une a CD3 humano, que comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende: sec.
5 con núm. de ident.: 181, sec. con núm. de ident.: 307 y sec. con núm. de ident.: 433; sec. con núm. de ident.: 184, sec. con núm. de ident.: 310 y sec. con núm. de ident.: 436; sec. con núm. de ident.: 186, sec. con núm. de ident.: 312 y sec. con núm. de ident.: 438; sec. con
10 núm. de ident.: 188, sec. con núm. de ident.: 314 y sec. con núm. de ident.: 440; sec. con núm. de ident.: 192, sec. con núm. de ident.: 318 y sec. con núm. de ident.: 444, y un conjunto de CDR de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de
15 ident.: 721, sec. con núm. de ident.: 722 y sec. con núm. de ident.: 723.

20. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de este que se une a BCMA humano, que comprende un conjunto de CDR de cadena pesada que comprende una secuencia de
20 aminoácidos seleccionada del grupo que comprende: sec. con núm. de ident.: 234, sec. con núm. de ident.: 360 y sec. con núm. de ident.: 486; sec. con núm. de ident.: 219, sec. con núm. de ident.: 345 y sec. con núm. de ident.: 471; sec. con núm. de ident.: 227, sec. con núm. de ident.: 353
25 y sec. con núm. de ident.: 479; sec. con núm. de ident.: 231, sec. con núm. de ident.: 357 y sec. con núm. de

ident.: 483, y un conjunto de CDR de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 721, sec. con núm. de ident.: 722 y sec. con núm. de ident.: 723.

5 21. Un anticuerpo heterodimérico triespecífico o un fragmento de anticuerpo de este que comprende un primer y un segundo dominio CH3 diseñado, en donde dicho primer dominio CH3 diseñado comprende las sustituciones del grupo que comprende: Q347A, S364K, T366V, K370T, K392Y, F405S,
10 Y407V, K409W, T411N (numeración de UE), y el segundo dominio CH3 diseñado comprende las sustituciones del grupo que comprende: Q347E, Y349A, L351F, S364T, T366V, K370T, T394D, V397L, D399E, F405A, Y407S, K409R, T411R (numeración de UE), y en donde la inmunoglobulina heterodímera
15 triespecífica o fragmento heterodímero se heterodimeriza a través de los primer y segundo dominios CH3 diseñados, caracterizado porque dicho anticuerpo heterodímero triespecífico o fragmento de anticuerpo de este comprende al menos tres porciones de unión, cada porción de unión que
20 se une a un antígeno diferente.