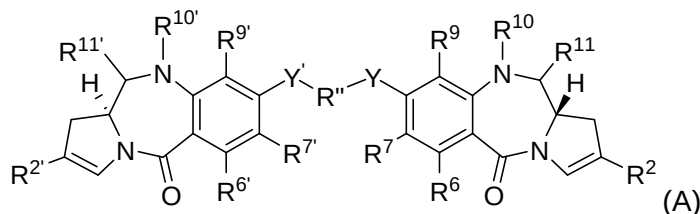


REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a Ly6E, en donde el anticuerpo comprende (i) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9, (iv) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10, (v) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11 y (vi) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.
2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un anticuerpo monoclonal.
3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, que es un anticuerpo humanizado o quimérico.
4. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es un fragmento de anticuerpo.
5. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende (a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a SEQ ID NO:32; (b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a SEQ ID NO:31; o (c) una secuencia de VH como en (a) y una secuencia de VL como en (b).
6. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO:32 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 31.
7. Un anticuerpo aislado que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO:32 y una secuencia de VL de SEQ ID NO:31.
8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que es una IgG1, tal como IgG2a, IgG2b, IgG3 o IgG4.
9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 29.
10. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.

11. Un anticuerpo aislado que se une a Ly6E, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.
12. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.
13. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.
14. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12 o reivindicación 13, en donde el anticuerpo multiespecífico se une a Ly6E y CD3.
15. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
16. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 15.
17. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 14 o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 15.
18. Una célula huésped que expresa el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
19. Un método para producir un anticuerpo que comprende cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 17 o reivindicación 18 de modo que se produzca el anticuerpo.
20. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un agente citotóxico.
21. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 20 que tiene la fórmula Ab-(L-D)_p, en donde:
 - (a) Ab es el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14;
 - (b) L es un ligador;
 - (c) D es una pirrolobenzodiazepina; y
 - (d) p varía de 1-8.
22. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde D es una pirrolobenzodiazepina de fórmula A:



en donde:

R² es de fórmula II: $\overset{\curvearrowright}{Q^1}-A-Q^2-X$ (II), en donde A es un grupo aril C₅₋₇, X se selecciona del grupo que consiste en: OH, SH, CO₂H, COH, N=C=O, NHR^N y (OC₂H₄)_mOCH₃, en donde R^N se selecciona del grupo que consiste en H y alquil C₁₋₄, y en donde m es un número entero de 1 a 3, y:

(i) Q¹ es un enlace único, y Q² se selecciona de un enlace único y -Z-(CH₂)_n-, en donde Z es un enlace único, O, S o NH y n es un número entero de 1 a 3; o

(ii) Q¹ es -CH=CH-, y Q² es un enlace único;

R^{2'} es un grupo aril C₅₋₁₀, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, éter, alquil C₁₋₇, heterociclil C₃₋₇ y bis-oxi-alquilen C₁₋₃;

R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', nitro,

Me₃Sn y halo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', nitro, Me₃Sn y halo;

donde R y R' se seleccionan independientemente de grupos alquil C₁₋₁₂, heterociclil C₃₋₂₀ y aril C₅₋₂₀ opcionalmente sustituidos;

o bien:

(a) R¹⁰ es H, y R¹¹ es OH u OR^A, en donde R^A es alquil C₁₋₄;

(b) R¹⁰ y R¹¹ forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos; o

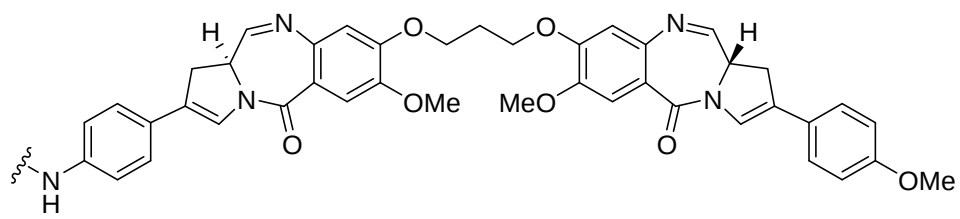
(c) R¹⁰ es H y R¹¹ es SO₂M, en donde z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

R'' es un grupo alquilen C₃₋₁₂, cuya cadena se puede interrumpir por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S y NH, y/o uno o más anillos aromáticos seleccionados independientemente del grupo que consiste en benceno o piridina;

Y es O, S o NH;

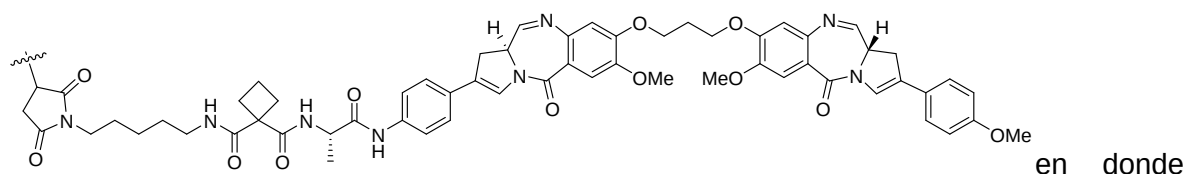
R^{6'}, R^{7'} y R^{9'} se seleccionan de los mismos grupos que R⁶, R⁷ y R⁹ respectivamente, y R^{10'} y R^{11'} son los mismos que R¹⁰ y R¹¹ respectivamente, en donde si R¹¹ y R^{11'} son SO₂M, M puede representar un catión divalente farmacéuticamente aceptable; y el punto de unión al ligador L es a través de R² o R^{2'}.

23. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 22, en donde D tiene la estructura:



en donde la línea ondulada indica el punto de unión al ligador L.

24. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde (L-D) tiene la siguiente estructura:



la línea ondulada indica el punto de unión a la proteína.

25. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde p varía de 1,5-5 o 1,5-6 o 1,5-4 o 2-3.

26. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-25, que comprende el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7.

27. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, que comprende el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 11.

28. Una formulación farmacéutica que comprende el immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-27 y un portador farmacéuticamente aceptable.

29. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende además un agente terapéutico adicional.

30. Un método para tratar a un individuo que tiene un cáncer positivo para Ly6E, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-27 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 o reivindicación 29.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el cáncer positivo para Ly6E se selecciona de un cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico o cáncer gástrico.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 30 o reivindicación 31, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional al individuo.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el agente terapéutico adicional es un complejo de platino.
34. Un método para inhibir la proliferación de una célula positiva para Ly6E, en donde el método comprende exponer la célula al inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-27 en condiciones que permiten la unión del inmunoconjugado a Ly6E en la superficie de la célula, y así inhibir la proliferación de la célula.
35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la célula es una célula de cáncer de mama, pancreático, colon, colorrectal, melanoma, ovario, pulmón no microcítico o gástrico.
36. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, conjugado con una etiqueta.
37. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la etiqueta es un emisor de positrones.
38. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .
39. Un método para detectar Ly6E humano en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con el anticuerpo anti-Ly6E de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en condiciones que permiten la unión del anticuerpo anti-Ly6E a un Ly6E humano natural, y detectar si se forma un complejo entre el anticuerpo anti-Ly6E y un Ly6E humano natural en la muestra biológica.
40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el anticuerpo anti-Ly6E es un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 11.
41. El método de acuerdo con la reivindicación 39 o reivindicación 40, en donde la muestra biológica es una muestra de cáncer de mama, una muestra de cáncer pancreático, una muestra de cáncer de colon, una muestra de cáncer colorrectal, muestra de melanoma, muestra de cáncer de ovario, una muestra de cáncer de pulmón no microcítico o una muestra de cáncer gástrico.
42. Un método para detectar un cáncer positivo para Ly6E que comprende: (i) administrar un anticuerpo anti-Ly6E etiquetado a un sujeto que tiene o se sospecha que

tiene un cáncer positivo para Ly6E, en donde el anticuerpo anti-Ly6E etiquetado comprende el anticuerpo anti-Ly6E de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14; y (ii) detectar el anticuerpo anti-Ly6E etiquetado en el sujeto, en donde la detección del anticuerpo anti-Ly6E etiquetado indica un cáncer positivo para Ly6E en el sujeto.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el anticuerpo anti-Ly6E etiquetado es un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 11 que está etiquetado.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 42 o reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-Ly6E etiquetado comprende un anticuerpo anti-Ly6E conjugado con un emisor de positrones.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .