

REIVINDICACIONES

1. Una molécula biespecífica de unión a antígeno que comprende:
 - (a) un primer brazo de unión a antígeno que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de la cadena pesada (HCVR) y tres CDR de una LCVR, en donde el primer brazo de unión a antígeno se une específicamente a CD38; y
 - (b) un segundo brazo de unión a antígeno que comprende una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende tres CDR de una HCVR (R1-HCVR) y tres CDR de una LCVR (R1-LCVR); y una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende tres CDR de una HCVR (R2-HCVR) y tres CDR de una LCVR (R2-LCVR), en donde el segundo brazo de unión a antígeno se une específicamente a 4-1BB.
2. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 y R2 se unen al mismo epítipo en 4-1BB.
3. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 y R2 se unen a epítopos diferentes en 4-1BB.
4. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R1 y R2 se conectan a través de un enlazador peptídico.
5. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el enlazador peptídico comprende una secuencia peptídica de (GGGS)_n, en donde n es de 1 a 6.
6. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende tres CDR de una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 40.
7. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende tres CDR de una LCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.
8. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en

donde el primer brazo de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1-HCDR2-HCDR3) que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-6-8 y 42-44-46, respectivamente.

9. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1-LCDR2-LCDR3) que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 20-22-24 y 50-52-54, respectivamente.

10. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 40.

11. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

12. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 40; y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

13. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R1 comprende tres CDR de una HCVR (R1-HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94.

14. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R1 comprende tres CDR de una LCVR (R1-LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

15. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R1 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (R1-HCDR1-R1-HCDR2-R1-HCDR3) que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12-14-16, 34-36-38, 64-66-68, 74-76-78, 88-90-92, y 96-98-100, respectivamente.
16. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R1 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (R1-LCDR1-R1-LCDR2-R1-LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 20-22-24 y 50-52-54, respectivamente.
17. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R1 comprende una HCVR (R1-HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94.
18. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde R1 comprende una LCVR (R1-LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.
19. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R1 comprende una R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94; y una R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.
20. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde R2 comprende tres CDR de una HCVR (R2-HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94.
21. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde R2 comprende tres CDR de una LCVR (R2-LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

22. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde R2 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (R2-HCDR1-R2-HCDR2-R2-HCDR3) que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12-14-16, 34-36-38, 64-66-68, 74-76-78, 88-90-92, y 96-98-100, respectivamente.

23. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde R2 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (R2-LCDR1-R2-LCDR2-R2-LCDR3) que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 20-22-24 y 50-52-54, respectivamente.

24. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R2 comprende una HCVR (R2-HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94.

25. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde R2 comprende una LCVR (R2-LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

26. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde R2 comprende una R2-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 32, 62, 72, 86 y 94; y una R2-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18 y 48.

27. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende tres CDR de una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40, y tres CDR de una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende tres CDR de R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID

NO: 32, 62 y 72; y tres CDR de R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende tres CDR de R2-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 62, 86 y 94; y tres CDR de R2-LCVR que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48.

28. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 que comprende secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 42-44-46-50-52-54, respectivamente; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende R1-HCDR1-R1-HCDR2-R1-HCDR3-R1-LCDR1-R1-LCDR2-R1-LCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 34-36-38-50-52-54, 64-66-68-50-52-54 y 74-76-78-50-52-54, respectivamente; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende R2-HCDR1-R2-HCDR2-R2-HCDR3-R2-LCDR1-R2-LCDR2-R2-LCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 64-66-68-50-52-54, 74-76-78-50-52-54 y 88-90-92-50-52-54, respectivamente.

29. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 32, 62 y 72; y R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende R2-HCVR que comprende

la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 62, 86 y 94; y R2-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

30. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32; y R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende R2-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86; y R2-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

31. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; y R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende R2-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; y R2-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

32. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende R1-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; y R1-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende R2-HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; y R2-LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

33. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde la molécula es un anticuerpo biespecífico.

34. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el anticuerpo biespecífico comprende una región constante de la cadena pesada de isotipo IgG1 o IgG4.

35. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 33 o 34, en donde el anticuerpo biespecífico comprende una primera cadena pesada que comprende la HCVR del primer brazo de unión a antígeno, y una segunda cadena pesada que comprende R1-HCVR y R2-HCVR del segundo brazo de unión a antígeno, en donde la segunda cadena pesada comprende las mutaciones H435R y Y436F (numeración EU).

36. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35 que comprende una primera cadena pesada que comprende la HCVR del primer brazo de unión a antígeno emparejada con una cadena ligera que comprende la LCVR del primer brazo de unión a antígeno, en donde la primera cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60.

37. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 36 que comprende una segunda cadena pesada que comprende R1-HCVR y R2-HCVR del segundo brazo de unión a antígeno emparejado con una primera cadena ligera que comprende R1-LCVR y una segunda cadena ligera que comprende R2-LCVR, en donde la segunda cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada

del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56, 70, 80, 82 y 84; la primera cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60, y la segunda cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60.

38. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 56, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60, y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

39. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 70, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60, y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

40. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 80, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60, y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

41. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60, y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

42. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 84, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60, y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

43. Una molécula biespecífica de unión a antígeno que comprende un primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 y un segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno comprende tres CDR de una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, y tres CDR de LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno comprende:

(i) una primera región de unión a antígeno (R1) que comprende tres CDR de una HCVR (R1-HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, y tres CDR de una LCVR (R1-LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y

(ii) una segunda región de unión a antígeno (R2) que comprende tres CDR de una HCVR (R2-HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, y tres CDR de una LCVR (R2-LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

44. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la molécula es un anticuerpo biespecífico.

45. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el anticuerpo biespecífico comprende una primera cadena pesada que comprende la HCVR del primer brazo de unión a antígeno, en donde la primera cadena pesada se empareja con una cadena ligera que comprende la LCVR del primer brazo de unión a antígeno, en donde la primera cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60.

46. La molécula biespecífica de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el anticuerpo biespecífico comprende una segunda cadena pesada que comprende R1-HCVR y R2-HCVR del segundo brazo de unión a antígeno, en donde la segunda cadena pesada se empareja con una primera cadena ligera que comprende R1-LCVR, y una segunda cadena ligera que comprende R2-LCVR, en donde la segunda cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, 82 u 84, la primera cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, y la segunda cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60.

47. La molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 43-46, en donde:

(a) el primer brazo de unión a antígeno que se une específicamente a CD38 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; y

(b) el segundo brazo de unión a antígeno que se une específicamente a 4-1BB humano comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 70, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60;

(ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60; o

(iii) una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 84, una primera cadena ligera

que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.

48. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, y un portador farmacéuticamente aceptable.

49. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para la HCVR del primer brazo de unión a antígeno de la molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

50. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para R1-HCVR y R2-HCVR del segundo brazo de unión a antígeno de la molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

51. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para LCVR de la molécula biespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

52. Un vector de expresión que contiene la molécula de ácido nucleico aislada de una cualquiera de las reivindicaciones 49-51.

53. Una célula huésped que contiene el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 52.

54. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la célula huésped es *E. coli* o célula CHO.

55. Un método para producir una molécula multiespecífica de unión a antígeno, comprendiendo el método cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 53 en condiciones que permitan la producción de la molécula multiespecífica de unión a antígeno, en donde la célula huésped comprende una primera molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) de un brazo de unión a antígeno de la molécula multiespecífica de unión a antígeno A1, una segunda molécula de ácido nucleico que

comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica regiones variables de la cadena pesada (HCVR) de un brazo de unión a antígeno de la molécula multiespecífica de unión a antígeno A2, y una tercera molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena ligera común (LCVR).

56. El método de la reivindicación 55, en donde la célula huésped comprende una primera molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena pesada del brazo de unión a antígeno de la molécula multiespecífica de unión a antígeno A1, una segunda molécula de ácido nucleico que codifica una cadena pesada de la molécula multiespecífica de unión a antígeno del brazo de unión a antígeno A2, y una tercera molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena ligera común.

57. Un método para inhibir el crecimiento de un tumor de células plasmáticas en un sujeto, que comprende administrar una molécula multiespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, al sujeto.

58. El método de la reivindicación 57, en donde el tumor de células plasmáticas es un mieloma múltiple.

59. Un método para inhibir el crecimiento de un tumor en un sujeto, comprendiendo el método administrar una molécula multiespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, al sujeto, en donde el tumor se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma, leucemia de linfocitos B, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, adenocarcinoma ductal pancreático, glioma o cáncer de mama, u otro cáncer caracterizado en parte por tener células CD38+.

60. Un método para tratar a un paciente que padece de una neoplasia maligna de linfocitos B que expresan BCMA que comprende administrar una molécula multiespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, al sujeto.

61. El método de la reivindicación 60, en donde la neoplasia maligna de linfocitos B que expresan BCMA se selecciona del grupo que consiste en macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de linfocitos B, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfoma linfoplasmocítico, mieloma múltiple y linfoma de Hodgkin.
62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 57 a la 61, que comprende además administrar un segundo agente terapéutico o régimen terapéutico.
63. El método de la reivindicación 62, en donde el segundo agente terapéutico es un anticuerpo que se une a un tumor de células plasmáticas.
64. El método de la reivindicación 62, en donde el segundo agente terapéutico es una molécula biespecífica de unión a antígeno anti-BCMA/anti-CD3.
65. El método de la reivindicación 62, en donde el segundo agente terapéutico es una molécula biespecífica de unión a antígeno anti-CD20/anti-CD3.
66. El método de la reivindicación 62, en donde el segundo agente terapéutico es un agonista de CD28 o un agonista de 4-1BB.
67. El método de la reivindicación 62, en donde el segundo agente terapéutico o régimen terapéutico comprende un fármaco quimioterápico, alquilantes de ADN, inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la histona deacetilasa, radioterapia, un trasplante de células madre, un anticuerpo biespecífico diferente que interactúa con un antígeno diferente de la superficie de la célula tumoral y un antígeno de linfocitos T o células inmunitarias, un conjugado de fármaco de anticuerpo, un anticuerpo biespecífico conjugado con un agente antitumoral, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor del punto de control CTLA-4, un agonista de CD28, un agonista de 4-1BB, una molécula biespecífica de unión a antígeno anti-BCMA/anti-CD3, una molécula biespecífica de unión a antígeno anti-CD20/anti-CD3, una vacuna contra el cáncer, un virus oncolítico, una inmunocitocina, un inhibidor de CD22, un inhibidor de IL4, un inhibidor de IL6, un linfocito T que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR-linfocito T), o sus

combinaciones.

68. Un método para tratar a un paciente que padece de un tumor CD38+ y/o un tumor que expresa BCMA, comprendiendo el método administrar una molécula multiespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, al sujeto en combinación con un inhibidor de PD-1.

69. El método de la reivindicación 68, en donde el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo, o un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

70. El método de la reivindicación 69, en donde el inhibidor anti-PD-1 se selecciona de cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab y avelumab.

71. El método de la reivindicación 69, en donde el inhibidor de PD-1 es cemiplimab.

72. El uso de una molécula multiespecífica de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la expresión de CD38, CD20 y/o BCMA.

73. El uso de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

74. El uso de acuerdo con la reivindicación 73, en donde el cáncer es mieloma múltiple, linfoma, leucemia de linfocitos B, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, adenocarcinoma ductal pancreático, glioma o cáncer de mama, u otro cáncer caracterizado en parte por tener células CD38+.

75. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 72 a 74, en donde la molécula multiespecífica de unión a antígeno o la composición farmacéutica es para su uso en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

76. El uso de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la molécula multiespecífica de unión a

antígeno, o la composición farmacéutica se inyecta por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.