

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multispecífico que comprende: una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-antígeno asociado a tumor (TAA) que se une a TAA; y una región anti-CD3 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD3 que se une a CD3, en donde la región anti-CD3 scFv es cualquiera de (1) a (16):

(1) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 14;

(2) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 16;

(3) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 18;

(4) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 20;

(5) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 22;

(6) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 24;

(7) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 26;

(8) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 28;

(9) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 30;

(10) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 32;

(11) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 34;

(12) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 36;

(13) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 38;

(14) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 40;

(15) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 42; y

(16) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las

posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 44.

2. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico que tiene las estructuras (a) a (c):

(a) una región Fab de un anticuerpo anti-TAA que consiste en un fragmento de cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-TAA y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-TAA;

(b) una región anti-CD3 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD3; y

(c) una región Fc que consiste en un primer polipéptido Fc unido al fragmento de cadena pesada de la región Fab (a) y un segundo polipéptido Fc unido a la región anti-CD3 scFv (b).

3. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la región Fc comprende la mutación botón en ojal o mutación LALA, L234A y L235A, donde las posiciones de la mutación son posiciones de aminoácidos en la región constante de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU.

4. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la región Fc comprende la mutación botón en ojal y la mutación LALA.

5. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la región Fc comprende la mutación P329A y/o la mutación P331G, donde una posición de la mutación es una posición de aminoácido en la región constante de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU.

6. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el fragmento de cadena pesada de la región Fab del anticuerpo anti-TAA y el primer polipéptido Fc están unidos a través de una región bisagra; y la región anti-CD3 scFv y el segundo polipéptido Fc están unidos a través de una región bisagra.

7. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la región de bisagra que une la región anti-CD3 scFv al segundo polipéptido Fc comprende la mutación C220S, donde una posición de la mutación es una posición de aminoácido en la región constante de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU.

8. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la región Fc comprende la mutación botón en ojal, la mutación LALA y la mutación P329A y/o P331G, en donde la región de bisagra que une la región anti-CD3 scFv al segundo polipéptido Fc comprende la mutación C220S, donde una posición de la mutación es una posición de aminoácido en la región constante de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU.

9. Un anticuerpo multiespecífico que es un anticuerpo biespecífico anti-antígeno asociado a tumor (TAA)/anti-CD3, que comprende: una cadena pesada de un anticuerpo anti-TAA que se une a TAA, en el que un primer polipéptido Fc está unido a un fragmento de cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-TAA; una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-TAA; y un polipéptido en el

que están unidas una región anti-CD3 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD3 que se une a CD3 y un segundo polipéptido Fc, en donde la región anti-CD3 scFv es cualquiera de (1) a (16):

(1) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 14;

(2) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 16;

(3) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 18;

(4) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 20;

(5) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 22;

(6) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 24;

(7) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 26;

(8) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 28;

(9) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 30;

(10) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 32;

(11) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 34;

(12) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 36;

(13) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 38;

(14) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 40;

(15) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 42; y

(16) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 44.

10. Un anticuerpo multiespecífico que es un anticuerpo trispecífico que se obtiene añadiendo además una región anti-CD137 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD137 que se une a CD137 al

anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde la región anti-CD137 scFv es cualquiera de (a) a (e):

(a) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 242 de la SEQ ID NO: 46;

(b) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 244 de la SEQ ID NO: 48;

(c) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 249 de la SEQ ID NO: 50;

(d) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 244 de la SEQ ID NO: 52; y

(e) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 247 de la SEQ ID NO: 54.

11. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la región anti-CD137 scFv está unida a uno o ambos extremos carboxilo terminal del primer polipéptido Fc y del segundo polipéptido Fc.

12. Un anticuerpo multiespecífico que es un anticuerpo trispecífico anti-antígeno asociado a tumor (TAA)/anti-CD3/anti-CD137 que comprende: una cadena pesada de un anticuerpo anti-TAA que se une a TAA, en el que un primer polipéptido Fc está unido a un fragmento de cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-TAA; una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-TAA; y un polipéptido en el que una región anti-CD3 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD3 que se une a CD3 y un segundo polipéptido Fc están unidas, en donde una región anti-CD137 scFv que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD137 también está unida a uno o ambos extremos carboxilo terminales del primer polipéptido Fc y del segundo polipéptido Fc,

en donde la región anti-CD3 scFv es cualquiera de (1) a (16):

(1) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 14;

(2) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 16;

(3) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 18;

(4) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 20;

(5) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 22;

(6) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las

posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 24;

(7) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 26;

(8) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 28;

(9) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 30;

(10) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 32;

(11) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 34;

(12) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 36;

(13) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 38;

(14) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 40;

(15) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 42; y

(16) una región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 44, y

en donde la región anti-CD137 scFv es cualquiera de (a) a (e):

(a) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 242 de la SEQ ID NO: 46;

(b) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 244 de la SEQ ID NO: 48;

(c) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 249 de la SEQ ID NO: 50;

(d) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 244 de la SEQ ID NO: 52; y

(e) una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 247 de la SEQ ID NO: 54.

13. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo anti-TAA es un anticuerpo anti-TAA que se une a cualquiera de los TAA:

HER2, HER3, HER4, CD19, CD20, CD22, CD33, CD38, CD40, CD44, CD70, CD123, CD138, CXCR3, CXCR5, CCR3, CCR4, CCR9, CRTH2, PMCH, CD4, CD25, CD200, endoplasmína, BCMA, CD276, TSPAN8, CLDN4, CLDN6, CLDN18.2, ENPP3, SLC34A2, TROP2, MerTK, Nectin-4, ASGR1, mesotelina, PSMA, LIV-1, MUC1, MUC2, MUC4, MUC16, CDH6, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4,

CEACAM5, CEACAM6, CEACAM7, CEACAM16, CEACAM18, CEACAM19, CEACAM20, CEACAM21, URLC10, NY-ESO-1, GAA, OFA, ciclinaB1, WT-1, CEF, VEGRR1, VEGFR2, TTK, HPV16, HPV16E7, HPV18, CEAIMA910, KOC1, SL-701, MART-1, gp100, tirosinasa, survivina, MAGE-3.1, MAGE-10.A2, OVA BiP, gp209-2M, melan-A, NA17.A2, KOC1, CO16, DEPDC1, MPHOSPH1, MAGE12, ONT-10, GD2L, GD3L, URLC10, CDCA1, TF, PSA, TERT, STF-II, G17DT, ICT-107, Dex2, hTERT, PAP, TRP2, LRRC15, c-Met, PD-L1, FAP, EGFR, B3-H3, GPC3, y 5T4.

14. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se modifica postraduccionalmente.

15. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la modificación postraducciona es piroglutamilación en un extremo amino terminal de la región variable de la cadena pesada y/o eliminación de lisina en un extremo carboxilo terminal de la cadena pesada.

16. Un polinucleótido para usarse en la producción del anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en (1) a (16):

(1) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 14;

(2) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 16;

(3) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 18;

(4) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 20;

(5) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 22;

(6) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 24;

(7) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 26;

(8) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 28;

(9) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 30;

(10) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 32;

(11) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 34;

(12) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 36;

(13) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 38;

(14) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 40;

(15) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 42; y

(16) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD3 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 254 de la SEQ ID NO: 44.

17. Un polinucleótido para usarse en la producción del anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en (a) a (e):

(a) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 242 de la SEQ ID NO: 46;

(b) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 244 de la SEQ ID NO: 48;

(c) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 249 de la SEQ ID NO: 50;

(d) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos

1 a 244 de la SEQ ID NO: 52; y

(e) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la región anti-CD137 scFv que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 1 a 247 de la SEQ ID NO: 54.

18. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 16 o 17.

19. Una célula hospedera que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 18.

20. Un método de producción que comprende un paso de cultivo de la célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 19.

21. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usarse en el tratamiento contra el cáncer.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, para usarse en el tratamiento contra el cáncer.

24. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

25. Uso del anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.