

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión CARACTERIZADA PORQUE comprende:

(a) por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica al receptor del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF 2 (TRAILR2), y

(b) por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a cadherina-3 (CDH3), en donde dicho por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a CDH3 se selecciona del grupo que consiste en:

i. un sitio de unión al antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:3 (CDR1), SEQ ID NO:4 (CDR2) y SEQ ID NO:5 (CDR3) y las CDR de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:7 (CDR1), SEQ ID NO:8 (CDR2) y SEQ ID NO:9 (CDR3);

ii. un sitio de unión al antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:13 (CDR1), SEQ ID NO:14 (CDR2) y SEQ ID NO:15 (CDR3) y las CDR de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:17 (CDR1), SEQ ID NO:18 (CDR2) y SEQ ID NO:19 (CDR3);

iii. un sitio de unión al antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:23 (CDR1), SEQ ID NO:24 (CDR2) y SEQ ID NO:25 (CDR3) y las CDR de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:27 (CDR1), SEQ ID NO:28 (CDR2) y SEQ ID NO:29 (CDR3); y

iv. un sitio de unión al antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:33 (CDR1), SEQ ID NO:34 (CDR2) y SEQ ID NO:35 (CDR3) y las CDR de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:37 (CDR1), SEQ ID NO:38 (CDR2) y SEQ ID NO:39 (CDR3).

2. La molécula de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a TRAILR2 comprende las CDR de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:73 (CDR1), SEQ ID NO:74 (CDR2) y SEQ ID NO:75 (CDR3) y las CDR de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:77 (CDR1), SEQ ID NO:78 (CDR2) y SEQ ID NO:79 (CDR3).

3. La molécula de unión de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a CDH3 es una molécula de inmunoglobulina (Ig) y el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a TRAILR2 comprende uno o más scFv.

4. La molécula de unión de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE el uno o más scFv están fusionados al extremo C terminal de la molécula de Ig, preferiblemente en donde un primer scFv está fusionado a una primera cadena pesada y un segundo scFv está fusionado a la segunda cadena pesada de la molécula de Ig, respectivamente.

5. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a CDH3 se selecciona del grupo que consiste en:

i. un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2 y un dominio variable de cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6;

ii. un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:16;

iii. un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:26; y

iv. un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:32 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:36.

6. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica a TRAILR2 es un sitio de unión al antígeno que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72 y un dominio variable de cadena liviana (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:76.

7. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une a CDH3 comprende:

i. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:80 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:81;

ii. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:82 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:83;

iii. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:84 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85; o

iv. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:87.

8. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA PORQUE el por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une a TRAILR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71.

9. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA PORQUE comprende

i. una cadena pesada modificada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:81;

ii. una cadena pesada modificada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:83;

iii. una cadena pesada modificada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:21 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85; o

iv. una cadena pesada modificada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:31 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:87.

10. Un ácido nucleico aislado CARACTERIZADO PORQUE codifica para la molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un vector de expresión CARACTERIZADO PORQUE comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10.

12. Una célula huésped CARACTERIZADA PORQUE comprende el vector de expresión de la reivindicación 11.

13. Un método para elaborar la molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de

i. cultivar una célula huésped de la reivindicación 12 en condiciones que permitan la expresión de la molécula, y

ii. recuperar la molécula, y opcionalmente

iii. purificar y/o modificar y/o formular de manera adicional a la molécula.

14. La molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA PORQUE es para usar en medicina, preferiblemente en el tratamiento de cáncer.

15. La molécula de unión para usar de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer de cabeza y cuello.

16. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende la molécula de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una molécula de unión biespecífica CARACTERIZADA PORQUE comprende por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica al receptor del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF 2 (TRAILR2) y por lo menos un sitio de unión al antígeno que se une de manera específica al dominio EC1 de cadherina-3 (CDH3).