

REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende:

- (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D;
- (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5; y
- (c) un tercer sitio de unión a antígeno, o un dominio Fc de anticuerpo o una parte del mismo, que se une a CD16, en donde:

el segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5 comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 (CDRH1), CDRH2 y CDRH3, y un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR 1 (CDL1), CDRL2 y CDRL3, en donde:

- (i) la CDRH1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 3 y 102;
- (ii) la CDRH2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 37, 104 y 718;
- (iii) la CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 6, 38 y 105;
- (iv) la CDRL1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 7, 40 y 107;
- (v) la CDRL2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 8, 41 y 108; y
- (vi) la CDRL3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 9, 42 y 109.

2. La proteína de la reivindicación 1, en donde:

- (a) la CDRH1, CDRH2 y CDRH3 del segundo sitio de unión a antígeno son:
 - (i) las SEQ ID NO: 3, 37 y 38, respectivamente;
 - (ii) las SEQ ID NO: 3, 718 y 6, respectivamente; o
 - (iii) las SEQ ID NO: 102, 104 y 105, respectivamente; y
- (b) la CDRL1, CDRL2 y CDRL3 del segundo sitio de unión a antígeno son:
 - (i) las SEQ ID NO: 7, 8 y 9, respectivamente;
 - (ii) las SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente; o
 - (iii) las SEQ ID NO: 107, 108 y 109, respectivamente.

3. La proteína de la reivindicación 2, en donde la CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 son:

- (i) las SEQ ID NO: 3, 37, 38, 40, 41 y 42, respectivamente;

- (ii) las SEQ ID NO: 3, 718, 6, 7, 8 y 9, respectivamente; o
 - (iii) las SEQ ID NO: 102, 104, 105, 107, 108 y 109, respectivamente.
4. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
el VH comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
las SEQ ID NO: 704, 708, 711 y 715; y
el VL comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
las SEQ ID NO: 591, 705, 712 y 716.
5. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el VH y VL son:
(i) las SEQ ID NO: 704 y 705, respectivamente;
(ii) las SEQ ID NO: 708 y 591, respectivamente;
(iii) las SEQ ID NO: 711 y 712, respectivamente; o
(iv) las SEQ ID NO: 715 y 716, respectivamente.
6. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el segundo sitio de unión a antígeno es un fragmento variable monocatenario (scFv), en donde el scFv comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 703, 707, 710 y 714.
7. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el segundo sitio de unión a antígeno se une a una variante de CEACAM5 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 391.
8. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la proteína comprende un dominio Fc de anticuerpo o una parte del mismo que se une a CD16.
9. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un fragmento Fab, y el segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5 es un scFv.
10. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y el segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5 es un fragmento Fab.

11. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además un sitio de unión a antígeno adicional que se une a CEACAM5.
12. La proteína de la reivindicación 11, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y cada uno del segundo sitio de unión a antígeno y de los sitios de unión a antígeno adicionales que se unen a CEACAM5, es un fragmento Fab.
13. La proteína de la reivindicación 11, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y cada uno del segundo sitio de unión a antígeno y de los sitios de unión a antígeno adicionales que se unen a CEACAM5, es un fragmento scFv.
14. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 6-13, en donde el scFv que se une a CEACAM5 y/o el scFv que se une a NKG2D comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.
15. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 6-14, en donde el scFv está ligado a un dominio Fc de anticuerpo o a una parte del mismo que se une a CD16, a través de una bisagra que comprende Ala-Ser o Gly-Ser.
16. La proteína de la reivindicación 15, en donde la bisagra comprende además una secuencia de aminoácidos Thr-Lys-Gly.
17. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 6-16, en donde el dominio variable de cadena pesada del scFv forma un puente disulfuro con el dominio variable de cadena ligera del scFv.
18. La proteína de la reivindicación 17, en donde el puente disulfuro se forma entre el C44 del dominio variable de cadena pesada y el C100 del dominio variable de cadena ligera, numerados según el esquema de numeración de Kabat.
19. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 6-18, en donde el dominio variable de cadena pesada del scFv está ligado al dominio variable de cadena ligera del scFv a través de un enlazador flexible.

20. La proteína e la reivindicación 19, en donde el enlazador flexible comprende (G4S)₄ (SEQ ID NO: 532).
21. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 14-20, en donde dentro del scFv, el dominio variable de cadena pesada está situado en el extremo C del dominio variable de cadena ligera.
22. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 14-20, en donde dentro del scFv, el dominio variable de cadena pesada está situado en el extremo N del dominio variable de cadena ligera.
23. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12 y 14-22, en donde el Fab no está situado entre un sitio de unión a antígeno y el dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo.
24. La proteína según una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D comprende un VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a una secuencia de VH seleccionada de la Tabla 1; y un VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a una secuencia de VL seleccionada de la Tabla 1; en donde la secuencia de VH y la secuencia de VL seleccionadas de la Tabla 1 son del mismo clon.
25. La proteína según una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D comprende un VH que comprende una CDRH1, CDRH2 y CDRH3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 495, 496 y 510, respectivamente; y un VL que comprende una CDRL1, CDRL2 y la CDRL3 que comprenden las secuencias de las SEQ ID NO: 530, 224 y 499, respectivamente.
26. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 24-25, en donde el VH del primer sitio de unión a antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 508, y el VL del primer sitio de unión a antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 493.

27. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el VH del primer sitio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:508, y el VL del primer sitio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:493.

28. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el dominio Fc de anticuerpo es un dominio Fc de anticuerpo de IgG1 humano.

29. La proteína de la reivindicación 28, en donde el dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO:531.

30. La proteína de la reivindicación 28 o 29, en donde al menos una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

31. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde al menos una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, seleccionadas del grupo que consiste en: Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D y K439E, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

32. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en donde una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439; y la otra cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en:

Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

33. La proteína de la reivindicación 32, en donde una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende las sustituciones K360E y K409W con respecto a la SEQ ID NO:531; y la otra cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende las sustituciones Q347R, D399V y F405T con respecto a la SEQ ID NO:531, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

34. La proteína de la reivindicación 32 o 33, en donde una cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución Y349C con respecto a la SEQ ID NO:531; y la otra cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución S354C con respecto a la SEQ ID NO:531, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

35. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:549;

(b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:550; y

(c) un tercer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO:702, 706, 709 y 713.

36. Una molécula de ácido nucleico aislada o una pluralidad de moléculas de ácido nucleico aisladas, la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35.

37. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico aislada, o la pluralidad de moléculas de ácido nucleico aisladas, de la reivindicación 36.

38. Una pluralidad de vectores de expresión que conjuntamente comprende la pluralidad de moléculas de ácido nucleico aisladas de la reivindicación 36.

39. Una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la reivindicación 37 o la pluralidad de vectores de expresión de la reivindicación 38.

40. La célula hospedadora de la reivindicación 39, en donde la célula hospedadora es una célula de ovario de hámster chino (CHO).
41. Un método de producción de una proteína que comprende:
- (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D;
 - (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5; y
 - (c) un tercer sitio de unión a antígeno, o un dominio Fc de anticuerpo o una parte del mismo, que se une a CD16;
- en donde el método comprende:
- (i) proporcionar una célula hospedadora de la reivindicación 39;
 - (ii) cultivar la célula hospedadora en un medio en condiciones adecuadas para expresar la proteína; y
 - (iii) aislar la proteína del medio.
42. Un método de producción de una proteína que comprende un primer, segundo y tercer polipéptido, en donde el método comprende:
- (a) proporcionar una o más células hospedadoras, en donde la una o más células hospedadoras comprenden un vector de expresión, o una pluralidad de vectores de expresión, que comprende:
 - (i) una primera molécula de ácido nucleico aislada que codifica el primer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:549;
 - (ii) una segunda molécula de ácido nucleico aislada que codifica el segundo polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:550; y
 - (iii) una tercera molécula de ácido nucleico que codifica el tercer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO:702, 706, 709 y 713;
 - (b) cultivar la una o más células en un medio de cultivo en condiciones adecuadas para expresar el primer, segundo y tercer polipéptido;
 - (c) recuperar los polipéptidos de la célula hospedadora y/o del medio de cultivo; y
 - (d) purificar el polipéptido recuperado en condiciones que produzcan de ese modo la proteína.
43. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-35 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

44. Un método para potenciar la muerte de células tumorales en un sujeto con cáncer, comprendiendo el método, exponer la célula tumoral y un linfocito citolítico natural a una cantidad eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o a la composición farmacéutica de la reivindicación 43.

45. Un método de tratamiento del cáncer, comprendiendo el método, administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o de la composición farmacéutica de la reivindicación 43.

46. Uso de una proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que lo necesite.

47. Uso de una proteína en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que lo necesite, en donde la proteína comprende:

(a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:549;

(b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:550; y

(c) un tercer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO:702, 706, 709 y 713.

48. El método de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, o el uso de la reivindicación 46 o la reivindicación 47, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer gastrointestinal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de esófago.

49. El método de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, o el uso de la reivindicación 46 o la reivindicación 47, en donde el cáncer expresa CEACAM5.

50. Una combiterapia para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o la composición farmacéutica de la reivindicación 43 y una cantidad

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de punto de control.

51. La combiterapia de la reivindicación 50, en donde el inhibidor de punto de control es un anticuerpo anti-PD1 o un anticuerpo anti-PD-L1.

52. La combiterapia de la reivindicación 50, en donde el inhibidor de punto de control es pembrolizumab.

53. Una proteína que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5, en donde el sitio de unión a antígeno comprende un VH que comprende una CDRH1, CDRH2 y CDRH3, y un VL que comprende una CDRL1, CDRL2 y CDRL3, en donde:

- (i) la CDRH1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 3 y 102;
- (ii) la CDRH2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 37, 104 y 718;
- (iii) la CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 6, 38 y 105;
- (iv) la CDRL1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 7, 40 y 107;
- (v) la CDRL2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 8, 41 y 108; y
- (vi) la CDRL3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 9, 42 y 109.

54. La proteína de la reivindicación 53, en donde:

- (a) la CDRH1, CDRH2 y CDRH3 son:
 - (i) las SEQ ID NO: 3, 37 y 38, respectivamente;
 - (ii) las SEQ ID NO: 3, 718 y 6, respectivamente; o
 - (iii) las SEQ ID NO: 102, 104 y 105, respectivamente; y
- (b) la CDRL1, CDRL2 y CDRL3 son:
 - (i) las SEQ ID NO: 7, 8 y 9, respectivamente;
 - (ii) las SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente; o
 - (iii) las SEQ ID NO: 107, 108 y 109, respectivamente.

55. La proteína de la reivindicación 54, en donde la CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1,

CDRL2 y CDRL3 son:

- (i) las SEQ ID NO: 3, 37, 38, 40, 41 y 42, respectivamente;
- (ii) las SEQ ID NO: 3, 718, 6, 7, 8 y 9, respectivamente; o
- (iii) las SEQ ID NO: 102, 104, 105, 107, 108 y 109, respectivamente.

56. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-55, en donde:
 el VH comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
 las SEQ ID NO: 704, 708, 711 y 715; y
 el VL comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
 las SEQ ID NO: 591, 705, 712 y 716.

57. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-56, en donde el VH y VL son:
 (i) las SEQ ID NO: 704 y 705, respectivamente;
 (ii) las SEQ ID NO: 708 y 591, respectivamente;
 (iii) las SEQ ID NO: 711 y 712, respectivamente; o
 (iv) las SEQ ID NO: 715 y 716, respectivamente.

58. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-57, en donde el sitio de unión a antígeno es un fragmento Fab o un scFv.

59. La proteína de la reivindicación 58, donde el sitio de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 703, 707, 710 y 714.

60. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-59, en donde el sitio de unión a antígeno se une a una variante de CEACAM5 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 391.

61. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-60, en donde la proteína comprende un dominio Fc de anticuerpo o una parte del mismo que se une a CD16.

62. La proteína de la reivindicación 61, en donde el dominio Fc de anticuerpo o una parte del mismo que se une a CD16 está ligado al sitio de unión a antígeno a través de una bisagra que comprende Ala-Ser o Gly-Ser.

63. La proteína de la reivindicación 62, en donde la bisagra comprende además una secuencia de aminoácidos Thr-Lys-Gly.
64. La proteína de la reivindicación 59, en donde el dominio VH del scFv forma un puente disulfuro con el dominio VL del scFv.
65. La proteína de la reivindicación 64, en donde el puente disulfuro se forma entre el C44 del VH y el C100 del VL, numerados según el esquema de numeración de Kabat.
66. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 58-65, en donde el VH del scFv está ligado al VL del scFv a través de un enlazador flexible.
67. La proteína de la reivindicación 66, en donde el enlazador flexible comprende (G4S)₄ (SEQ ID NO: 532).
68. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en donde dentro del scFv, el VH está situado en el extremo C del VL.
69. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en donde dentro del scFv, el VH está situado en el extremo N del VL.
70. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 61-69, en donde el dominio Fc de anticuerpo es un dominio Fc de anticuerpo de IgG1 humano.
71. La proteína de la reivindicación 70, en donde el dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO:531.
72. La proteína de la reivindicación 70 o 71, en donde al menos una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

73. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 70-72, en donde al menos una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, seleccionadas del grupo que consiste en: Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D y K439E, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

74. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439; y la otra cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende una o más mutaciones, con respecto a la SEQ ID NO:531, en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

75. La proteína de la reivindicación 74, en donde una cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende las sustituciones K360E y K409W con respecto a la SEQ ID NO:531; y la otra cadena polipeptídica del dominio Fc de anticuerpo o la parte del mismo comprende las sustituciones Q347R, D399V y F405T con respecto a la SEQ ID NO:531, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

76. La proteína de la reivindicación 74 o la reivindicación 75, en donde una cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución Y349C con respecto a la SEQ ID NO:531; y la otra cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución S354C con respecto a la SEQ ID NO:531, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

77. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-76 que comprende además un

segundo sitio de unión a antígeno que se une a CEACAM5.

78. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77.

79. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 78.

80. Una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la reivindicación 79.

81. La célula hospedadora de la reivindicación 80, en donde la célula hospedadora es una célula de ovario de hámster chino (CHO).

82. Un método de producción de una proteína que comprende:

- (a) proporcionar la célula hospedadora de la reivindicación 80 o la reivindicación 81;
- (b) cultivar la célula hospedadora en un medio en condiciones adecuadas para expresar la proteína; y
- (c) aislar la proteína del medio.

83. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

84. Un método para potenciar la muerte de células tumorales en un sujeto con cáncer, comprendiendo el método, exponer la célula tumoral y un linfocito citolítico natural a una cantidad eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77 o a la composición farmacéutica de la reivindicación 83.

85. Un método de tratamiento del cáncer, comprendiendo el método, administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77 o de la composición farmacéutica de la reivindicación 83.

86. Uso de una proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que lo necesite.

87. El método de la reivindicación 83 o la reivindicación 84, o el uso de la reivindicación 86, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer gastrointestinal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de esófago.
88. El método de la reivindicación 83 o la reivindicación 84, o el uso de la reivindicación 86, en donde el cáncer expresa CEACAM5.
89. Una combiterapia para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 53-77 o la composición farmacéutica de la reivindicación 83 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de punto de control.
90. La combiterapia de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de punto de control es un anticuerpo anti-PD1 o un anticuerpo anti-PD-L1.
91. La combiterapia de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de punto de control es pembrolizumab.