

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la región determinante de complementariedad 1 (CDR1), la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) y la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 11, 4 y 55, respectivamente; y
 - (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 6, 7 y 8, respectivamente.
2. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 1, en donde el CDR3 del VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.
3. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 1, en donde el CDR3 del VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.
4. El sitio de unión al antígeno de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO:37 y el VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO:38.
5. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y el VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.
6. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 5, en donde el VH y el VL comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 9 y 10; 13 y 10; 17 y 10; 9 y 22; 9 y 26; 9 y 30; 9 y 34; 37 y 38; 41 y 42; 45 y 42; o 49 y 42, respectivamente.
7. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 59, 63, y 54, respectivamente; y
 - (b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 86, 66, y 67, respectivamente.
8. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 7, en donde el VH comprende CDR1, CDR2, y CDR3 de SEQ ID NO: 78, 63, 79 respectivamente, y el VL comprende CDR1, CDR2, y CDR3 de SEQ ID NO: 80, 66, 67, respectivamente.

9. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 7, en donde el VH comprende CDR1, CDR2, y CDR3 de SEQ ID NO: 62, 63, 64 respectivamente, y el VL comprende CDR1, CDR2, y CDR3 de SEQ ID NO: 65, 66, 67.
10. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 7, en donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO:76 y el VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO:77.
11. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 10, en donde el VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y el VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:84.
12. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 11, en donde el VH y el VL comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 68 y 69; 72 y 73; o 76 y 77, respectivamente.
13. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 87, 88, y 89, respectivamente; y
 - (b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 91, 92, y 93, respectivamente.
14. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 97, 99, y 100, respectivamente; y
 - (b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 101, 102, y 103, respectivamente.
15. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 87, 98, y 89, respectivamente; y
 - (b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 106, 92, y 93, respectivamente.
16. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:
 - (a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 109, 110, y 111, respectivamente; y
 - (b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 112, 113, y 114, respectivamente.
17. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:

(a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 117, 118, y 119, respectivamente; y

(b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 120, 121, y 122, respectivamente.

18. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:

(a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 87, 98, y 89, respectivamente; y

(b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 106, 92, y 93, respectivamente.

19. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:

(a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 62, 33, y 127, respectivamente; y

(b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 128, 129, y 130, respectivamente.

20. Un sitio de unión al antígeno que se une a FLT3, que comprende:

(a) un VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 132, 133, y 134, respectivamente; y

(b) un VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 65, 66, y 46, respectivamente.

21. Un sitio de unión al antígeno en donde compite con el sitio de unión al antígeno de una cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15 y 18 a 19.

22. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde el sitio de unión al antígeno une el FLT3 humano con una constante de disociación (K_D) menor o igual que 20 nM tal como se midió mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR).

23. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, 13, 14, y 18, en donde el sitio de unión al antígeno une el FLT3 humano con una K_D menor o igual que 10 nM tal como se midió mediante SPR.

24. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el sitio de unión al antígeno une una variante de FLT3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25.

25. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el sitio de unión al antígeno une una variante de FLT3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18.
26. El sitio de unión al antígeno de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 25, en donde el sitio de unión al antígeno se une a FLT3 cynomolgus.
27. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 26, en donde el sitio de unión al antígeno no compete con FLT3L para unirse a FLT3.
28. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde el sitio de unión al antígeno está presente como un fragmento variables de cadena simple (scFv).
29. El sitio de unión al antígeno de la Reivindicación 28, en donde el scFv comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona de SEQ ID NOs: 3, 12, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 47, 48, 51, 52, 70, 71, 74, 75, 81, y 82.
30. Una proteína en donde que comprende el sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores.
31. La proteína de la Reivindicación 30, que comprende además una región constante de cadena pesada del anticuerpo.
32. La proteína de la Reivindicación 31, en donde la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de cadena pesada de IgG humana.
33. La proteína de la Reivindicación 32, en donde la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.
34. La proteína de la Reivindicación 32 o 33, en donde cada cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO:21.
35. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 34, en donde al menos una cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, con relación a la SEQ ID NO:21, en una o más posiciones seleccionadas de 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 de acuerdo con el sistema de numeración de EU.

36. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 35, en donde al menos una cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, en relación con la SEQ ID NO: 21, seleccionadas de 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 de acuerdo con el sistema de numeración de EU.

37. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 36, en donde una cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, con relación a la SEQ ID NO:21, en una o más posiciones seleccionadas de 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 de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, con relación a la SEQ ID NO:21, en una o más posiciones seleccionadas de Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411, y K439, numeradas de acuerdo con el sistema de numeración de EU.

38. La proteína de la Reivindicación 37, en donde una cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende sustituciones de K360E y K409W con relación a la SEQ ID NO:21; y la otra cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende sustituciones de Q347R, D399V y F405T con relación a la SEQ ID NO:21, numeradas de acuerdo con el sistema de numeración de EU.

39. La proteína de la Reivindicación 37 o 38, en donde una cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución de Y349C con relación a la SEQ ID NO:21; y la otra cadena de polipéptidos de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución de S354C con relación a la SEQ ID NO:21, numeradas de acuerdo con el sistema de numeración de EU.

40. Un conjugado anticuerpo-fármaco que comprende la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 30 a 39 y un resto de fármaco.

41. El conjugado anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 40, en donde el resto de fármaco se selecciona del grupo que consiste en auristatina, calicheamicina N-acetil- γ , maitansinoide, pirrolobenzodiazepina y SN-38.

42. Una inmunocitocina que comprende el sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29 y una citocina.
43. La inmunocitocina de la Reivindicación 42, en donde la citocina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, TNF e IFN α .
44. Un activador de células T biespecífico que comprende el sitio de unión al antígeno de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29 y un sitio de unión al antígeno que se une a CD3.
45. Un receptor de antígenos quiméricos (CAR) que comprende:
- (a) el sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29;
 - (b) un dominio transmembrana; y
 - (c) un dominio de señalización intracelular
46. El CAR de la Reivindicación 45, en donde el dominio transmembrana se selecciona de las regiones transmembrana de la cadena alfa, beta o zeta del receptor de linfocitos T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, FLT3, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD152 y CD154.
47. El CAR de la Reivindicación 45 o 46, en donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización primario que comprende un dominio de señalización funcional de CD3 zeta, FcR gamma común (FCER1G), Fc gamma RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 y DAP12.
48. El CAR de cualquiera de las Reivindicaciones 45 a 47, en donde el dominio de señalización intracelular comprende además un dominio de señalización coestimulador que comprende un dominio de señalización funcional de un receptor coestimulador.
49. El CAR de la Reivindicación 48, en donde el receptor coestimulador se selecciona del grupo que consiste en OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une a CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS y 4-1BB (CD137) o cualquier combinación de estos.
50. Un ácido nucleico aislado en donde codifica el CAR de cualquiera de las Reivindicaciones 45 a 49.
51. Un vector de expresión en donde comprende el ácido nucleico aislado de la Reivindicación 50.

52. Una célula efectora inmunitaria que comprende el ácido nucleico de la Reivindicación 50 o el vector de expresión de la Reivindicación 51.
53. Una célula efectora inmunitaria en donde expresa el CAR de cualquiera de las Reivindicaciones 45 a 49.
54. La célula efectora inmunitaria de la Reivindicación 52 o 53, en donde la célula efectora inmunitaria es un linfocito T.
55. La célula efectora inmunitaria de la Reivindicación 54, en donde el linfocito T es un linfocito T CD8⁺, un linfocito T CD4⁺ o una célula NKT.
56. La célula efectora inmunitaria de la Reivindicación 52 o 53, en donde la célula efectora inmunitaria es una célula NK.
57. Una composición farmacéutica en donde comprende la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 30 a 39, el conjugado anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 40 o 41, la inmunocitocina de la Reivindicación 42 o 43, el activador de células T biespecífico de la Reivindicación 44, o la célula efectora inmunitaria de cualquiera de las Reivindicaciones 52 a 56; y un portador farmacéuticamente aceptable.
58. Un método para tratar el cáncer, el método consiste en administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 30 a 39, el conjugado anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 40 o 41, la inmunocitocina de la Reivindicación 42 o 43, el activador de células T biespecífico de la Reivindicación 44, la célula efectora inmunitaria de cualquiera de las Reivindicaciones 52 a 56, o la composición farmacéutica de la Reivindicación 57.
59. El método de la Reivindicación 58, en donde el cáncer es una neoplasia maligna hematológica.
60. El método de la Reivindicación 59, en donde la neoplasia maligna hematológica es leucemia.
61. El método de la Reivindicación 59 o 60, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), mielodisplasia, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T y leucemia promielocítica aguda.
62. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 58 a 61, en donde el cáncer expresa el FLT3.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- En las Reivindicaciones 4 y 10 se reemplazan los porcentajes de identidad “90% idéntica” por “95% idéntica”;
- en la Reivindicación 29 reemplaza la dependencia de “Reivindicación 27” por “Reivindicación 28”;
- en la Reivindicación 36 se introduce la expresión “*comprende una o más mutaciones, en relación con la SEQ ID NO: 21, seleccionadas de*”, la cual se omitió debido a un error involuntario en la traducción; por lo tanto, encuentra soporte en la Reivindicación 36 de la publicación internacional WO/2021/076554.