

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es capaz de unirse a la mesotelina y comprende

a) tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (HCDR1), SEQ ID NO: 2 (HCDR2) y SEQ ID NO: 3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 (LCDR1), SEQ ID NO: 5 (LCDR2) y SEQ ID NO: 6 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración de Kabat; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 8 (HCDR2) y SEQ ID NO: 9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (LCDR1), SEQ ID NO: 11 (LCDR2) y SEQ ID NO: 12 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14.

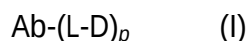
3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y una región constante de cadena ligera kappa de Ig humana.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está conjugado con un agente terapéutico.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 5, en donde el agente terapéutico es la eribulina.

7. Un conjugado de anticuerpo y fármaco de Fórmula (I):



en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es capaz de unirse a la mesotelina y comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (HCDR1), SEQ ID NO: 2 (HCDR2) y SEQ ID NO: 3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 (LCDR1), SEQ ID NO: 5 (LCDR2) y SEQ ID NO: 6 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración de Kabat; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 8 (HCDR2) y SEQ ID NO: 9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (LCDR1), SEQ ID NO: 11 (LCDR2) y SEQ ID NO: 12 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;

D es un agente terapéutico;

L es un enlazador escindible que conecta covalentemente Ab a D, en donde el enlazador escindible comprende una fracción peptídica escindible; y

p es un número entero de 1 a 8.

8. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 7, en donde la fracción peptídica escindible es escindible mediante catepsina.

9. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde la fracción peptídica escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit).

10. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el enlazador escindible comprende una unidad espaciadora.

11. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 10, en donde la unidad espaciadora comprende una fracción de polietilenglicol (PEG), en donde la fracción de PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.

12. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 11, en donde m es 2.

13. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la unidad espaciadora se conecta al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno a través de una fracción de maleimida (Mal) ("unidad espaciadora Mal").

14. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 13, en donde la unidad espaciadora Mal se une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un resto de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

15. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 14, en donde el resto de cisteína es un resto de cisteína en la posición de aminoácido 80 de una región variable de cadena ligera en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat ("LCcys80").
16. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 15, en donde p es 2, en donde cada fracción -L-D está conectada a una LCcys80 en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.
17. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en donde el enlazador escindible comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit.
18. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde una unidad espaciadora que conecta la fracción escindible en el enlazador a D es autoinmolable.
19. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 18, en donde la unidad espaciadora que conecta la fracción escindible en el enlazador a D comprende un *p*-aminobenciloxycarbonilo (pAB).
20. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 19, en donde el pAB conecta la fracción escindible en el enlazador a D.
21. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde el enlazador escindible comprende Val-Cit-pAB.
22. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, en donde D comprende un agente anti-tubulina.

23. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 22, en donde D comprende eribulina.
24. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 23, en donde el enlazador escindible comprende pAB, en donde el pAB se conecta covalentemente a eribulina a través de una amina C-35.
25. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 24, en donde el enlazador escindible comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB.
26. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 25, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14.
27. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 26, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18.
28. El conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 27, en donde *p* es 2 o 6.
29. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o el conjugado de anticuerpo y fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 28, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde la composición farmacéutica comprende más de una copia del conjugado de anticuerpo y fármaco, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo y fármaco en la composición es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo y fármaco en la composición es de aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, o aproximadamente 6.

32. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

33. Un vector aislado que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 32.

34. Una población celular que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 32 o el vector de la reivindicación 33.

35. Un método de producción del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende cultivar la población celular de la reivindicación 34 en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.