

## **CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**

### **(Modificaciones Voluntarias)**

1. Un dominio de unión a TROP2 que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1), una CDR2 y una CDR3, en donde la CDR1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114, o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114; comprendiendo la CDR2 una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171; y comprendiendo la CDR3 una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228.
2. El dominio de unión a TROP2 de la Reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 112; la CDR2 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 169; y la CDR3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 226.
3. El dominio de unión a TROP2 de la Reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 75 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 55.
4. Una proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa que comprende un resto de unión (M) que comprende un bucle no CDR, un enlazador escindible (L), un primer dominio de unión a antígeno diana (T1) y un segundo dominio de unión a antígeno diana (T2), en donde al menos uno del primer dominio de unión a antígeno diana (T1) y el segundo dominio de unión a antígeno diana (T2) comprende un dominio de unión a TROP2, en donde el dominio de unión a TROP2 comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1), una CDR2 y una CDR3, en donde la CDR1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114, o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114; la CDR2 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171; y la CDR3 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228, en donde el bucle no de CDR es capaz de unirse al dominio de unión a TROP2 o al segundo dominio de unión a antígeno diana, y en donde el resto de unión es capaz de enmascarar, o enmascara, la unión del dominio de unión a TROP2 o el segundo dominio de unión a antígeno diana a su diana.

5. La proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa de la Reivindicación 4, en donde:

(i) el resto de unión comprende un resto de enmascaramiento y en donde el resto de enmascaramiento comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 550 y 558-560, o una secuencia que comprende una o más sustituciones con respecto a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 550 y 558-560;

(ii) el enlazador escindible comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 497-543, o una secuencia que comprende una o más sustituciones con respecto a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 497-543;

(iii) el resto de unión comprende una secuencia que es al menos un 75 % idéntica a la SEQ ID NO: 493; y/o

(iv) en donde el segundo dominio de unión a antígeno diana (T2) comprende un dominio de unión a CD3 que comprende una secuencia que es al menos un 75 % idéntica a SEQ ID NO: 494.

6. Una proteína multiespecífica que comprende el dominio de unión a TROP2 de la Reivindicación 1.

7. Una proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264.

8. Un fármaco activo que comprende una secuencia como se expone en una cualquiera de SEQ ID NO: 1-57 o SEQ ID NO: 229-263.

9. Una composición farmacéutica que comprende: (i) la proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa de la Reivindicación 7, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para producir un dominio de unión a TROP2, en donde dicho proceso comprende cultivar un hospedador transformado o transfectado con un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio de unión a TROP2 de acuerdo con la Reivindicación 1, en condiciones que permiten la expresión del dominio de unión a TROP2 y recuperar y purificar la proteína producida del cultivo.

11. Un proceso para producir una proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa, en donde dicho proceso comprende cultivar un hospedador transformado o transfectado con un vector que comprende una o más secuencias de ácido nucleico que codifican los dominios de la proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa de acuerdo con la Reivindicación 4, en condiciones que permitan la expresión de la proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa y recuperar y purificar la proteína producida del cultivo.

12. La proteína de unión a TROP2 condicionalmente activa de la Reivindicación 4, en donde la proteína comprende una secuencia que es al menos aproximadamente un 85 % idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 229-264.

13. Una proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a TROP2, que comprende: un dominio de unión a TROP2, un dominio de unión a CD3, un dominio de unión a albúmina, en donde el dominio de unión a albúmina comprende un bucle no CDR que comprende un sitio de unión específico para el dominio de unión a CD3 y un enlazador escindible, en donde el dominio de unión a TROP2 comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1), una CDR2 y una CDR3, en donde la CDR1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114, o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58-114; la CDR2 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 115-171; y la CDR3 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228 o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 172-228.

14. La proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a TROP2 de la Reivindicación 13, en donde:

(i) el dominio de unión a albúmina comprende una secuencia que es al menos aproximadamente un 75 % idéntica a SEQ ID NO: 493;

(ii) el dominio de unión a TROP2 comprende una secuencia que es al menos un 75 % idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-57;

(iii) el enlazador escindible comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 497-543, o una secuencia que comprende una o más sustituciones en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 497-543; y/o

(iv) la proteína multiespecífica condicionalmente activa comprende una secuencia que es al menos un 75 % idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 229-264.

15. Una composición farmacéutica que comprende una proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a TROP2 de la Reivindicación 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para producir la proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a TROP2, comprendiendo dicho proceso cultivar un hospedador transformado o transfectado con un vector que comprende una o más secuencias de ácido nucleico que codifican los dominios de la proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a

TROP2 de la Reivindicación 13, en condiciones que permiten la expresión de la proteína multiespecífica condicionalmente activa dirigida a TROP2, y recuperar y purificar la proteína producida del cultivo.

\*\*\*\*\*

## ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2 a 36, 38 a 68, 70 a 83, 85 a 91, 93 a 136, 138 a 145 y 147 a 150;
- se introduce la nueva Reivindicación 2, la cual encuentra soporte en al menos la antigua Reivindicación 2;
- se introduce la nueva Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en al menos la antigua Reivindicación 3;
- se introduce la nueva Reivindicación 5, la cual encuentra soporte en al menos las antiguas Reivindicaciones 38 a 42;
- se introduce la nueva Reivindicación 6, la cual encuentra soporte en al menos la antigua Reivindicación 52;
- se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en al menos la antigua Reivindicación 37;
- se introduce la nueva Reivindicación 8, la cual encuentra soporte en al menos las antiguas Reivindicaciones 66 y 67;
- se introduce la nueva Reivindicación 9, la cual encuentra soporte en al menos la antigua Reivindicación 68;
- se introduce la nueva Reivindicación 14, la cual encuentra soporte en al menos las antiguas Reivindicaciones 138 a 141;
- se introduce la nueva Reivindicación 15, la cual encuentra soporte en al menos las antiguas Reivindicaciones 144 y 145;
- las nuevas Reivindicaciones 4, 10, 11, 12, 13 y 16, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 37, 69, 84, 92, 137 y 146.

\*\*\*\*\*