

REIVINDICACIONES

1. Una composición o preparación medicinal que comprende:

(a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana,
5 y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano,

en donde el agente de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

10 (ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de
15 secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

20 2. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

3. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

5 4. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

10 5. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

6. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

15 (i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

20 (ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

25 (iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

7. Una composición o preparación medicinal que comprende:

(a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano,

5 en donde el agente de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

10 (iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

15 8. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

20 9. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

10. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

11. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

5 12. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

10 (iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

13. Una composición o preparación medicinal que comprende:

15 (a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano, en donde el agente de unión está codificado por una o más moléculas de ácido nucleico que comprende:

20 (i) una primera secuencia de ácidos nucleicos que codifica una primera cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) una segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica una segunda cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28; y

(iii) una tercera secuencia de ácidos nucleicos que codifica una tercera cadena

polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

14. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la una o más moléculas de ácido nucleico es un conjunto de ácidos nucleicos.

5 15. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el agente de unión biespecífico comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica está codificada por la primera secuencia de ácidos nucleicos;

10 (ii) la segunda cadena polipeptídica está codificada por la segunda secuencia de ácidos nucleicos;

(iii) la tercera cadena polipeptídica está codificada por la tercera secuencia de ácidos nucleicos; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica está codificada por la tercera secuencia de ácidos nucleicos.

15 16. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la posición 447 de la SEQ ID NO: 27.

20 17. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la posición 720 de la SEQ ID NO: 28.

18. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

5 19. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

20. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde

10 (i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la posición 447 de la SEQ ID NO: 27;

15 (ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la posición 720 de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

20 (iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

21. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde

25 (i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la

posición 447 de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la
5 posición 720 de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

10 22. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la primera cadena polipeptídica interactúa con la segunda cadena polipeptídica y con la tercera cadena polipeptídica.

15 23. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y 15 a 22, en donde la segunda cadena polipeptídica interactúa con la cuarta cadena polipeptídica.

24. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y 15 a 23, en donde la primera cadena polipeptídica interactúa con la segunda cadena polipeptídica y con la tercera cadena polipeptídica y la segunda cadena polipeptídica interactúa con la cuarta cadena polipeptídica.

20 25. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la primera cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

(i) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VH(CLDN18.2)),

(ii) una región constante 1 de una cadena pesada (CH1) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma,

(iii) una región constante 2 de una cadena pesada (CH2) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma, y

5 (iv) una región constante 3 de una cadena pesada (CH3) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

26. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

10 (i) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VH(CLDN18.2)),

(ii) una región constante 1 de una cadena pesada (CH1) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma,

15 (iii) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CD3 humano (VL(CD3)),

(iv) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CD3 humano (VH(CD3)),

(v) una región constante 2 de una cadena pesada (CH2) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma, y

20 (vi) una región constante 3 de una cadena pesada (CH3) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

27. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende, desde el

extremo N-terminal al C-terminal,

(i) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VL(CLDN18.2)), y

5 (ii) una región constante de una cadena ligera (CL) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

28. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y 15 a 27, en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

10 (i) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VL(CLDN18.2)), y

 (ii) una región constante de una cadena ligera (CL) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

15 29. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en donde la VH(CLDN18.2) de la primera cadena polipeptídica y la VL(CLDN18.2) de la tercera cadena polipeptídica interactúan para formar un dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana.

20 30. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde la VH(CLDN18.2) de la segunda cadena polipeptídica y la VL(CLDN18.2) de la cuarta cadena polipeptídica interactúan para formar un dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana.

31. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en donde la VH(CD3) y la VL(CD3) interactúan para formar un dominio de unión que se une a CD3 humano.

32. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 25 a 31, en donde la VH(CLDN18.2) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos SYWIN (SEQ ID NO: 10), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos NIYPSDSYTNYNQKFQG (SEQ ID NO: 11), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SWRGNSFDY (SEQ ID NO: 12).

5 33. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en donde la VL(CLDN18.2) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos KSSQSLLNSGNQKNILT (SEQ ID NO: 13), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos WASTRES (SEQ ID NO: 14), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos QNDYSYPFT (SEQ ID NO: 15).

10 34. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, en donde la VH(CD3) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos TYAMN (SEQ ID NO: 18), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIRSKANNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 23), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos HGNFGDSYVSWFAY (SEQ ID NO: 19).

15 35. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 34, en donde la VL(CD3) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 20), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos GTNKRAP (SEQ ID NO: 21), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 22).

20 36. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 35, en donde la CH2 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CH2 de la segunda cadena polipeptídica y/o la CH3 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CH3 de la segunda cadena polipeptídica.

25 37. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 36, en donde la CH1 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CL de la tercera cadena polipeptídica.

38. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 37, en donde la CH1 de la segunda cadena polipeptídica interactúa con

la CL de la cuarta cadena polipeptídica.

39. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 38, en donde la inmunoglobulina es IgG1.

5 40. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la IgG1 es IgG1 humana.

41. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 40, en donde la VH(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16.

10 42. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 41, en donde la VL(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17.

43. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 42, en donde la VL(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24.

15 44. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 43, en donde la VH(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25.

45. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 44, en donde

20 la VH(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16,

la VL(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, la VH(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25, y

la VL(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24.

46. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 45, en donde la VH(CLDN18.2), VL(CLDN18.2), VH(CD3) y/o VL(CD3) están humanizadas.

47. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 46, en donde en la primera cadena polipeptídica la CH1 está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L1.

48. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el ligador peptídico L1 comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 6) o una variante funcional de la misma.

49. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 48, en donde la VL(CD3) está conectada a la CH1 mediante un ligador peptídico L2.

50. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_x$ o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

51. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 49 o 50, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

52. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 51, en donde la VL(CD3) y la VH(CD3) están conectadas entre sí mediante un ligador peptídico L3.

53. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el ligador peptídico L3 comprende la secuencia de aminoácidos $(GKPGS)_x$ o una

variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

54. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 52 o 53, en donde el ligador peptídico L3 comprende la secuencia de aminoácidos (GKPGS)₄ (SEQ ID NO: 2) o una variante funcional de la misma.

5 55. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 54, en donde la VH(CD3) está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L4.

56. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 55, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos (G₄S)_x o una variante
10 funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

57. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 55 o 56, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos (G₄S)₂ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

58. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 57, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7.

59. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8.

20 60. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde la tercera y/o cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9.

61. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, en donde el agente de unión biespecífico se une a una porción
25 extracelular de CLDN18.2 humana.

62. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, en donde la unión del agente de unión biespecífico a CD3 en las células T produce la proliferación y/o activación de las células T.

5 63. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, en donde el agente de unión biespecífico induce citotoxicidad mediada por células T contra las células cancerosas que expresan CLDN18.2.

64. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente quimioterapéutico.

10 65. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente citotóxico y/o citostático.

15 66. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en antraciclinas, análogos de nucleósidos, compuestos de platino, análogos de la camptotecina y taxanos, profármacos de los mismos, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

20 67. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un análogo de nucleósido, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

68. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un taxano, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

25 69. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de

CLDN18.2 comprende (i) gemcitabina, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, (ii) paclitaxel, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, o (iii) una combinación de gemcitabina, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, y paclitaxel, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

5 70. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66 que comprende:

(i) el agente de unión biespecífico;

(ii) oxaliplatino;

(iii) fluorouracilo o un precursor del mismo; y opcionalmente

10 (iv) ácido folínico.

71. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 70 que además comprende pembrolizumab.

72. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 70 que además comprende irinotecano.

15 73. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66 que comprende:

(i) el agente de unión biespecífico;

(ii) paclitaxel; y

(iii) ramucirumab.

20 74. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 73, que es una composición farmacéutica.

75. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 74, en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 76. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, que es un kit.

77. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el agente de unión biespecífico y el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 están en viales separados.

10 78. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 76 o 77, que además comprende instrucciones para el uso del agente de unión biespecífico y el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 para tratar o prevenir el cáncer.

79. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 78 para el uso farmacéutico.

15 80. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 79, en donde el uso farmacéutico comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno.

20 81. La composición o preparación medicinal de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno comprende tratar o prevenir el cáncer.

82. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 81, en donde el cáncer incluye células cancerosas que expresan CLDN18.2.

83. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 78 a 82, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, en particular adenocarcinoma gástrico, cáncer de esófago, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ), en particular adenocarcinoma del GEJ, cáncer de páncreas, en particular adenocarcinoma pancreático, cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de cabeza–cuello, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar y sus metástasis, tumor de Krukenberg, metástasis peritoneal y/o metástasis de los ganglios linfáticos.

84. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 83, que es para la administración a un ser humano.

85. Un método de tratamiento o prevención de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto:

(a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano,

en donde el agente de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

5 86. El método de acuerdo con la reivindicación 85, en donde la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

10 87. El método de acuerdo con la reivindicación 85 o 86, en donde la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

15 88. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 87, en donde la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

20 89. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 88, en donde la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

90. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 89, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

25 (ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la

SEQ ID NO: 28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

91. Un método de tratamiento o prevención de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto:

(a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano,

en donde el agente de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

92. El método de acuerdo con la reivindicación 91, en donde la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

93. El método de acuerdo con la reivindicación 91 o 92, en donde la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

5 94. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 91 a 93, en donde la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

95. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 91 a 94, en donde la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

96. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, en donde

10 (i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

15 (iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

97. Un método de tratamiento o prevención de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto:

20 (a) un agente de unión biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano, en donde el agente de unión está codificado por una o más moléculas de ácido nucleico que comprende:

(i) una primera secuencia de ácidos nucleicos que codifica una primera cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(ii) una segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica una segunda cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28; y

5 (iii) una tercera secuencia de ácidos nucleicos que codifica una tercera cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(b) un agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2.

98. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la una o más moléculas de ácido nucleico es un conjunto de ácidos nucleicos.

10 99. El método de acuerdo con la reivindicación 97 o 98, en donde el agente de unión biespecífico comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica está codificada por la primera secuencia de ácidos nucleicos;

15 (ii) la segunda cadena polipeptídica está codificada por la segunda secuencia de ácidos nucleicos;

(iii) la tercera cadena polipeptídica está codificada por la tercera secuencia de ácidos nucleicos; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica está codificada por la tercera secuencia de ácidos nucleicos.

20 100. El método de acuerdo con la reivindicación 99, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la posición 447 de la SEQ ID NO: 27.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 99 o 100, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la posición 720 de la
5 SEQ ID NO: 28.

102. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99 a 101, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

103. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99 a 102, en donde
10 la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

104. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99 a 103, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la
15 posición 447 de la SEQ ID NO: 27;

(ii) la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la posición 720 de la SEQ ID NO: 28;

20 (iii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

105. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99 a 104, en donde

(i) la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 27 comprende una supresión de lisina en la posición 447 de la SEQ ID NO: 27;

5 (ii) la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o una variante de truncamiento C-terminal de la misma, en donde la variante de truncamiento C-terminal de la SEQ ID NO: 28 comprende una supresión de lisina en la posición 720 de la SEQ ID NO: 28;

10 (iii) la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y

(iv) la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

15 106. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 105, en donde la primera cadena polipeptídica interactúa con la segunda cadena polipeptídica y con la tercera cadena polipeptídica.

107. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 96, y 99 a 106, en donde la segunda cadena polipeptídica interactúa con la cuarta cadena polipeptídica.

20 108. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 96, y 99 a 107, en donde la primera cadena polipeptídica interactúa con la segunda cadena polipeptídica y con la tercera cadena polipeptídica y la segunda cadena polipeptídica interactúa con la cuarta cadena polipeptídica.

109. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 108, en donde la primera cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

25 (i) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VH(CLDN18.2)),

(ii) una región constante 1 de una cadena pesada (CH1) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma,

(iii) una región constante 2 de una cadena pesada (CH2) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma, y

5 (iv) una región constante 3 de una cadena pesada (CH3) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

110. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 109, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

10 (i) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VH(CLDN18.2)),

(ii) una región constante 1 de una cadena pesada (CH1) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma,

(iii) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CD3 humano (VL(CD3)),

15 (iv) una región variable de una cadena pesada (VH) derivada de una inmunoglobulina que se une a CD3 humano (VH(CD3)),

(v) una región constante 2 de una cadena pesada (CH2) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma, y

20 (vi) una región constante 3 de una cadena pesada (CH3) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

111. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 110, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

(i) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VL(CLDN18.2)), y

(ii) una región constante de una cadena ligera (CL) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

5 112. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 96, y 99 a 111, en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende, desde el extremo N-terminal al C-terminal,

(i) una región variable de una cadena ligera (VL) derivada de una inmunoglobulina que se une a CLDN18.2 humana (VL(CLDN18.2)), y

10 (ii) una región constante de una cadena ligera (CL) derivada de una inmunoglobulina o una variante funcional de la misma.

113. El método de acuerdo con la reivindicación 111 o 112, en donde la VH(CLDN18.2) de la primera cadena polipeptídica y la VL(CLDN18.2) de la tercera cadena polipeptídica interactúan para formar un dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana.

15 114. El método de acuerdo con la reivindicación 112 o 113, en donde la VH(CLDN18.2) de la segunda cadena polipeptídica y la VL(CLDN18.2) de la cuarta cadena polipeptídica interactúan para formar un dominio de unión que se une a CLDN18.2 humana.

20 115. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 114, en donde la VH(CD3) y la VL(CD3) interactúan para formar un dominio de unión que se une a CD3 humano.

25 116. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109 a 115, en donde la VH(CLDN18.2) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos SYWIN (SEQ ID NO: 10), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos NIYPSDSYTNYNQKFQG (SEQ ID NO: 11), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SWRGNSFDY (SEQ ID NO: 12).

117. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 111 a 116, en donde la VL(CLDN18.2) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos KSSQSLNLSGNQKNILT (SEQ ID NO: 13), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos WASTRES (SEQ ID NO: 14), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos QNDYSPFT (SEQ ID NO: 15).

118. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 117, en donde la VH(CD3) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos TYAMN (SEQ ID NO: 18), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIRSKANNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 23), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos HGNFGDSYVSWFAY (SEQ ID NO: 19).

119. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 118, en donde la VL(CD3) comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 20), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos GTNKRAP (SEQ ID NO: 21), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 22).

120. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 119, en donde la CH2 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CH2 de la segunda cadena polipeptídica y/o la CH3 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CH3 de la segunda cadena polipeptídica.

121. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 111 a 120, en donde la CH1 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CL de la tercera cadena polipeptídica.

122. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 112 a 121, en donde la CH1 de la segunda cadena polipeptídica interactúa con la CL de la cuarta cadena polipeptídica.

123. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109 a 122, en donde la inmunoglobulina es IgG1.

124. El método de acuerdo con la reivindicación 123, en donde la IgG1 es IgG1 humana.

125. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109 a 124, en donde la VH(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la
5 SEQ ID NO: 16.

126. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 111 a 125, en donde la VL(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17.

127. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 126, en donde
10 la VL(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24.

128. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 127, en donde la VH(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25.

15 129. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 111 a 128, en donde

la VH(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16,

la VL(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, la VH(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos
20 representada por la SEQ ID NO: 25, y

la VL(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24.

130. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109 a 129, en donde la VH(CLDN18.2), VL(CLDN18.2), VH(CD3) y/o VL(CD3) están humanizadas.

131. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109 a 130, en donde de la primera cadena polipeptídica la CH1 está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L1.

5 132. El método de acuerdo con la reivindicación 131, en donde el ligador peptídico L1 comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 6) o una variante funcional de la misma.

133. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 132, en donde la VL(CD3) está conectada a la CH1 mediante un ligador peptídico L2.

10 134. El método de acuerdo con la reivindicación 133, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_x$ o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

135. El método de acuerdo con la reivindicación 133 o 134, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

15 136. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 135, en donde la VL(CD3) y la VH(CD3) están conectadas entre sí mediante un ligador peptídico L3.

137. El método de acuerdo con la reivindicación 136, en donde el ligador peptídico L3 comprende la secuencia de aminoácidos $(GKPGS)_x$ o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

20 138. El método de acuerdo con la reivindicación 136 o 137, en donde el ligador peptídico L3 comprende la secuencia de aminoácidos $(GKPGS)_4$ (SEQ ID NO: 2) o una variante funcional de la misma.

139. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 138, en donde la VH(CD3) está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L4.

140. El método de acuerdo con la reivindicación 139, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_x$ o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

5 141. El método de acuerdo con la reivindicación 139 o 140, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

142. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 141, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7.

10 143. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 142, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8.

15 144. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 143, en donde la tercera y/o cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9.

145. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 144, en donde el agente de unión biespecífico se une a una porción extracelular de CLDN18.2 humana.

20 146. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 145, en donde la unión del agente de unión biespecífico a CD3 en las células T produce la proliferación y/o activación de las células T.

147. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 146, en donde el agente de unión biespecífico induce citotoxicidad mediada por células T contra las células cancerosas que expresan CLDN18.2.

25 148. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 147, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente

quimioterapéutico.

149. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 148, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente citotóxico y/o citostático.

5 150. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 149, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en antraciclinas, análogos de nucleósidos, compuestos de platino, análogos de la camptotecina y taxanos, profármacos de los mismos, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

10 151. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 150, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un análogo de nucleósido, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

15 152. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 151, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende un taxano, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

20 153. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 152, en donde el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 comprende (i) gemcitabina, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, (ii) paclitaxel, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, o (iii) una combinación de gemcitabina, un profármaco del mismo, o una sal del mismo, y paclitaxel, un profármaco del mismo, o una sal del mismo.

154. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 150 que comprende administrar al sujeto:

(i) el agente de unión biespecífico;

(ii) oxaliplatino;

(iii) fluorouracilo o un precursor del mismo; y opcionalmente

(iv) ácido folínico.

155. El método de acuerdo con la reivindicación 154 que además comprende administrar al sujeto pembrolizumab.

5 156. El método de acuerdo con la reivindicación 154 que además comprende administrar al sujeto irinotecano.

157. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 150 que comprende administrar al sujeto:

(i) el agente de unión biespecífico;

10 (ii) paclitaxel; y

(iii) ramucirumab.

15 158. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 157, en donde el agente de unión biespecífico y el agente que estabiliza o aumenta la expresión de CLDN18.2 están presentes en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas.

159. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 160. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 159, en donde el cáncer involucra células cancerosas que expresan CLDN18.2.

161. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 160, en donde

el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, particularmente adenocarcinoma gástrico, cáncer de esófago, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ), particularmente adenocarcinoma GEJ, cáncer pancreático, particularmente adenocarcinoma pancreático, cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC),
5 cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de cabeza–cuello, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar y sus metástasis, un tumor de Krukenberg, metástasis peritoneal y/o metástasis de los ganglios linfáticos.

10 162. El método de acuerdo con la reivindicación 155 o 157, en donde el cáncer es cáncer de estómago y/o cáncer de la unión gastroesofágica.

163. El método de acuerdo con la reivindicación 156, en donde el cáncer es cáncer pancreático.

164. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 163, en donde el sujeto es un ser humano.

15 165. La composición o preparación medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 84 para usar en el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 85 a 164.