

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 humano, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humano, 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 anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

2. La composición o preparación medicinal de 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 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 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 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 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 humano, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humano, 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 anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

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

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

20 10. La composición o preparación medicinal de 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 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 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 humano, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humano, 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 anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

14. La composición o preparación medicinal de 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 humano (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 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 humano (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 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 humano (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 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 humano (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 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 humano.

30. La composición o preparación medicinal de 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 humano.

20 31. La composición o preparación medicinal de 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 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 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 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 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 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.

 37. La composición o preparación medicinal de 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.

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

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

5 41. La composición o preparación medicinal de 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 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 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 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 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 cualquiera de las reivindicaciones 25 a 45, en donde la VH(CLDN18.2), VL(CLDN18.2), VH(CD3) y/o VL(CD3) están humanizados.

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

48. La composición o preparación medicinal de 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.

10 49. La composición o preparación medicinal de 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 la reivindicación 49, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)x o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

15 51. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 49 o 50, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)₂ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

20 52. La composición o preparación medicinal de 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 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 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.

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

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

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

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

60. La composición o preparación medicinal de 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.

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

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

63. La composición o preparación medicinal de 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.

5 64. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano se une al dominio extracelular de VEGFR2 humano.

65. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano bloquea la unión de VEGFR2 humano y VEGF.

10 66. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el VEGFR2 humano comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

15 67. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde el VEGFR2 humano comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

20 68. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano comprende una región variable de una cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31, y una región variable de una cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32.

25 69. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.

70. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1

a 69, que es una composición farmacéutica.

71. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 70, en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 72. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, que es un kit.

73. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 72, en donde el agente de unión biespecífico y el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano están en viales separados.

10 74. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 72 o 73, que además comprende instrucciones para el uso del agente de unión biespecífico y el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano para tratar o prevenir el cáncer.

75. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 74 para uso farmacéutico.

15 76. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 75, en donde el uso farmacéutico comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno.

20 77. La composición o preparación medicinal de la reivindicación 76, en donde el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno comprende tratar o prevenir el cáncer.

78. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 77, en donde el cáncer involucra células cancerosas que expresan CLDN18.2.

79. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 78, 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 tales 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, 5 cáncer de vesícula biliar y sus metástasis, un tumor de Krukenberg, metástasis peritoneal y/o metástasis de los ganglios linfáticos.

80. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 79, que es para la administración a un ser humano.

10 81. 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 humano, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humano, y un tercer dominio de unión que se une a CD3 humano,

15 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;

20 (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

25 (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 anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

5 82. El método de la reivindicación 81, 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 83. El método de la reivindicación 81 o 82, 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 84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 83, 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.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 84, 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.

20 86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 85, 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

5 (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.

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

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

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

15 (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

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

(b) un anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

88. El método de la reivindicación 87, en donde la primera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

89. El método de la reivindicación 87 u 88, en donde la segunda cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

5 90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 89, en donde la tercera cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 90, en donde la cuarta cadena polipeptídica consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 91, 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.

93. 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 humano, un segundo dominio de unión que se une a CLDN18.2 humano, 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 anticuerpo que se une a VEGFR2 humano.

94. El método de la reivindicación 93, en donde la una o más moléculas de ácido nucleico es un conjunto de ácidos nucleicos.

10 95. El método de la reivindicación 93 o 94, en donde el agente de unión biespecífico comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde

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

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

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

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

20 96. El método de la reivindicación 95, 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.

97. El método de la reivindicación 95 o 96, 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.

5

98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 95 a 97, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 95 a 98, en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

10 100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 95 a 99, 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 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;

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.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 95 a 100, 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;

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

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

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 101, en donde la primera cadena polipeptídica interactúa con la segunda cadena polipeptídica y con la tercera cadena polipeptídica.

- 15 103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 92, y 95 a 102, en donde la segunda cadena polipeptídica interactúa con la cuarta cadena polipeptídica.

- 20 104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 92, y 95 a 103, 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.

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 104, 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 humano (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.

106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 105, 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 humano (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.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 106, 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 humano (VL(CLDN18.2)), y

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

5 108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 92, y 95 a 107, 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 humano (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.

109. El método de la reivindicación 107 o 108, 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 humano.

15 110. El método de la reivindicación 108 o 109, 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 humano.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 110, en donde la VH(CD3) y la VL(CD3) interactúan para formar un dominio de unión que se une a CD3 humano.

20 112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 111, 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).

113. El método de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 112, 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).

- 5 114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 113, 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).
- 10 115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 114, 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).
- 15 116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 115, 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.
- 20 117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 116, en donde la CH1 de la primera cadena polipeptídica interactúa con la CL de la tercera cadena polipeptídica.
118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 117, en donde la CH1 de la segunda cadena polipeptídica interactúa con la CL de la cuarta cadena polipeptídica.
119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 118, en donde la inmunoglobulina es IgG1.
- 25 120. El método de la reivindicación 119, en donde la IgG1 es IgG1 humana.

121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 120, en donde la VH(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16.

5 122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 121, en donde la VL(CLDN18.2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17.

123. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 122, en donde la VL(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24.

10 124. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 123, en donde la VH(CD3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25.

125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 124, en donde

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

15 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.

20 126. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 125, en donde la VH(CLDN18.2), VL(CLDN18.2), VH(CD3) y/o VL(CD3) están humanizadas.

127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 126, en donde de la primera cadena polipeptídica la CH1 está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L1.

128. El método de la reivindicación 127, en donde el ligador peptídico L1 comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 6) o una variante funcional de la misma.

5 129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 128, en donde la VL(CD3) está conectada a la CH1 mediante un ligador peptídico L2.

130. El método de la reivindicación 129, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)_x o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

10 131. El método de la reivindicación 129 o 130, en donde el ligador peptídico L2 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)₂ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

132. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 131, en donde la VL(CD3) y la VH(CD3) están conectadas entre sí mediante un ligador peptídico L3.

15 133. El método de la reivindicación 132, 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.

134. El método de la reivindicación 132 o 133, en donde el ligador peptídico L3 comprende la secuencia de aminoácidos (GKPGS)₄ (SEQ ID NO: 2) o una variante funcional de la misma.

20 135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 106 a 134, en donde la VH(CD3) está conectada a la CH2 mediante un ligador peptídico L4.

136. El método de la reivindicación 135, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)_x o una variante funcional de la misma, en donde x es 2, 3, 4, 5 o 6.

137. El método de la reivindicación 135 o 136, en donde el ligador peptídico L4 comprende la secuencia de aminoácidos (G4S)₂ (SEQ ID NO: 5) o una variante funcional de la misma.

5 138. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 137, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7.

139. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 138, en donde la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8.

10 140. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 139, en donde la tercera y/o cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9.

141. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 140, en donde el agente de unión biespecífico se une a una porción extracelular de CLDN18.2 humano.

15 142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 141, 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.

20 143. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 142, en donde el agente de unión biespecífico induce citotoxicidad mediada por células T contra las células cancerosas que expresan CLDN18.2.

144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 143, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano se une al dominio extracelular del VEGFR2 humano.

145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 144, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano bloquea la unión del VEGFR2 humano y VEGF.

146. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 145, en donde el VEGFR2 humano comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

5 147. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 146, en donde el VEGFR2 humano comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

10 148. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 147, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano comprende una región variable de una cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31, y una región variable de una cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32.

149. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 148, en donde el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.

15 150. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 149, en donde el agente de unión biespecífico y el anticuerpo que se une a VEGFR2 humano están presentes en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas.

20 151. El método de la reivindicación 150, en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

152. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 151, en donde el cáncer involucra células cancerosas que expresan CLDN18.2.

25 153. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 152, 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 tales 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, un tumor de Krukenberg, metástasis peritoneal y/o metástasis de los ganglios linfáticos.

5 154. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 153, en donde el sujeto es un ser humano.

155. La composición o preparación medicinal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 80 para usarse en el método de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 154.