

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 802**

51 Int. Cl.:

A61K 47/68 (2007.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2017 PCT/EP2017/052990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2017 E 17705574 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 3413924**

54 Título: **Conjugados de pirrolobenzodiazepina**

30 Prioridad:

10.02.2016 GB 201602359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.06.2021

73 Titular/es:

**MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, GB**

72 Inventor/es:

**HOWARD, PHILIP WILSON y
MASTERSON, LUKE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 835 802 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

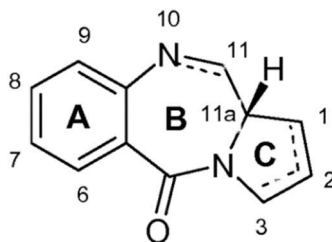
DESCRIPCIÓN

Conjugados de pirrolobenzodiazepina

- 5 La presente invención se refiere a conjugados que comprenden una pirrolobenzodiazepina (PBD) específica, y el enlazador de fármaco precursor utilizado para elaborar dichos conjugados.

Antecedentes de la invención

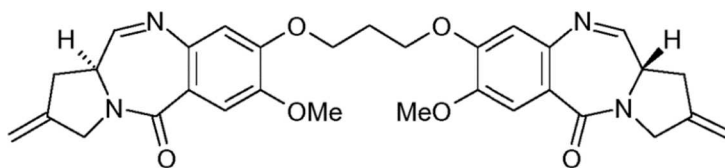
- 10 Algunas pirrolobenzodiazepinas (PBD) tienen la capacidad de reconocer secuencias de ADN específicas y unirse a estas. La secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral de PBD, antramycin, se descubrió en 1965 (Leimgruber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)). Desde ese momento, se ha informado sobre muchas PBD de origen natural y se han desarrollado más de 10 vías sintéticas para diversos análogos (Thurston, *et al.*, Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)). Los miembros de la familia
- 15 incluyen abeimicina (Hochlowski, *et al.*, J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), quicamicina (Konishi, *et al.*, J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (Japanese Patent 58-180 487; Thurston, *et al.*, Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, *et al.*, Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), mazetramicina (Kuminoto, *et al.*, J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)), neotramicinas A y B (Takeuchi, *et al.*, J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcina (Shimizu, *et al.*, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)), sibanomicina (DC-102)(Hara, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) y tomamicina (Arima, *et al.*, J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)). Las PBD tienen la estructura general:



- 25 Difieren en cantidad, tipo y posición de los sustituyentes, tanto en sus anillos A aromáticos como en sus anillos C pirrolo, y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B hay una imina (N=C), una carbinolamina (NH-CH(OH)) o un éter metílico de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11, el cual es el centro electrofílico responsable de la alquilación del ADN. Todos los productos de origen natural conocidos tienen una configuración (S) en la posición
- 30 quiral C11a que les proporciona un giro hacia la derecha cuando se observan desde el anillo C en dirección al anillo A. Esto les proporciona la forma tridimensional adecuada para isohelicidad con la hendidura menor del ADN de forma B, lo que produce un ajuste adecuado en el sitio de unión (Kohn, en Antibiotics III. Springer-Verlag, Nueva York, pp. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad de formar un aducto en la ranura menor les permite interferir en el procesamiento de ADN y, por lo tanto, se utilizan como agentes
- 35 antitumorales.

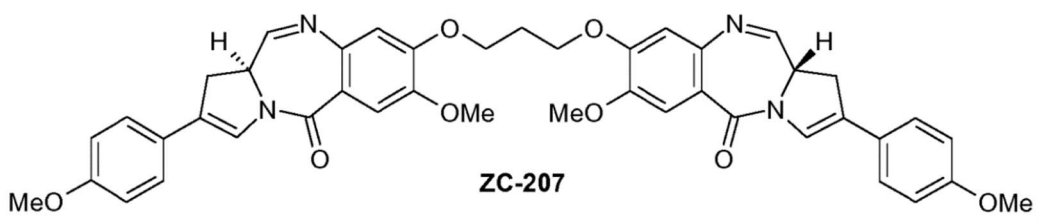
- Se ha descrito previamente que la actividad biológica de estas moléculas de PBD se puede potenciar mediante la unión de dos unidades entre sí a través de sus funcionalidades C8/C'-hidroxilo mediante un enlazador alquileo flexible (Bose, D.S., *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D.E., *et al.*, J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996)). Se considera que los dímeros de PBD forman lesiones selectivas de secuencias de ADN tales como la
- 40 reticulación intercadena palindrómica 5'-Pu-GATC-Py-3' (Smellie, M., *et al.*, Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., *et al.*, Biochemistry, 44, 4135-4147) que se considera que es responsable principalmente de la actividad biológica.

- 45 Un ejemplo de un dímero de PBD es SG2000 (SJG-136):



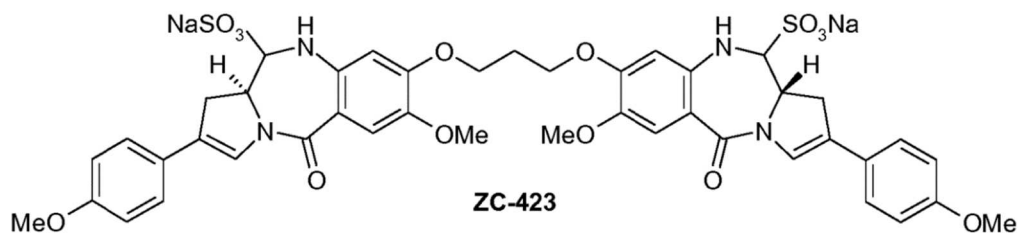
- (Gregson, S., *et al.*, J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M.C., *et al.*, Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J.A., *et al.*, Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004)) que ha sido incluido en ensayos clínicos como un agente independiente, por ejemplo, NCT02034227 que investiga su uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica crónica (véase: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034227>).
- 50

Los compuestos diméricos de PBD que presentan sustituyentes arilo C2, tales como SG2202 (ZC-207), se describen en WO 2005/085251:



5

y en WO2006/111759, bisulfitos de dichos compuestos de PBD, por ejemplo, SG2285 (ZC-423):



- 10 Se ha demostrado que estos compuestos son agentes citotóxicos muy útiles (Howard, P.W., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2009), doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.012).

En un estudio de impacto presentado en el 2014 Research Excellence Framework (REF) en el Reino Unido por parte de University College London (disponible en <http://impact.ref.ac.uk/casestudies2/refservice.svc/GetCaseStudyPDF/35393>), se comentó que:

15

“Se ha desarrollado la última generación de dímeros de PBD, que son más potentes que SG2000, e incluyen SG2057 y SG2202. Estos presentan actividad picomolar/subpicomolar contra una gama de líneas de células tumorales humanas y demuestran actividad curativa en modelos de xenoinjertos tumorales humanos”, haciendo referencia a: Hartley JA, *et al.*, *DNA interstrand cross-linking and in vivo antitumor activity of the extended pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine dimer SG2057*. *Invest New Drugs*. junio de 2012; 30(3):950-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-011-9647-z> (en adelante “Hartley *et al* (2012)”) y:

20

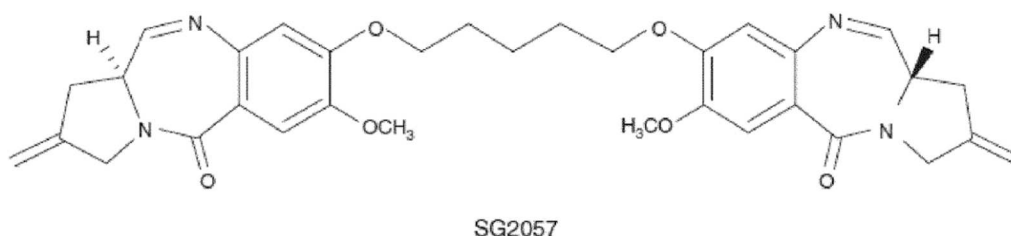
“La capacidad para generar dichas moléculas citotóxicas que muestran una gran potencia sugirió una función potencial en estrategias que buscan dirigir y liberar agentes muy citotóxicos directamente en el sitio tumoral. Un ejemplo es el componente de ‘ojiva’ de un conjugado de fármaco y anticuerpo (ADC). Los dímeros de PBD totalmente sintéticos son idealmente adecuados para la función de ojiva en un enfoque de ADC”.

25

El trabajo de Hartley *et al* (2012) comenta en su resumen que “SG2057 es, por lo tanto, un agente antitumoral muy activo, con actividad in vitro más potente y actividad in vivo superior que SG2000, lo que garantiza un desarrollo adicional”.

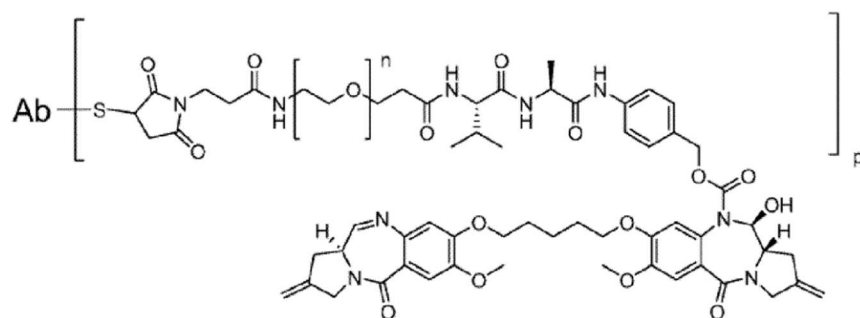
30

SG2057 tiene la estructura:



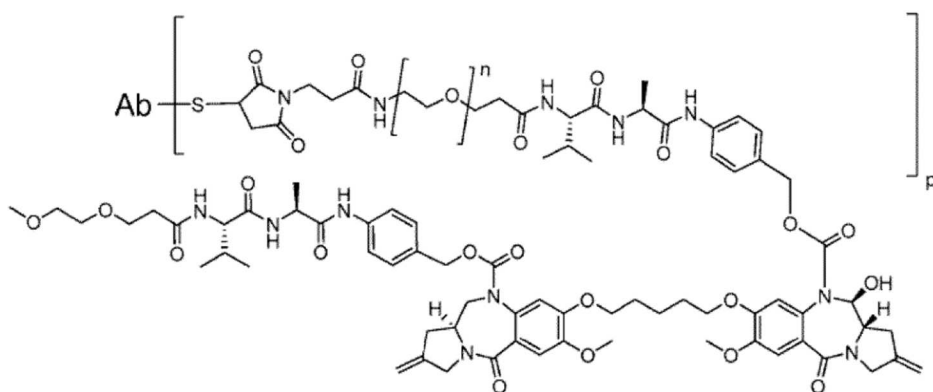
35

Los conjugados de fármaco y anticuerpo que utilizan SG2057 como ojiva se describieron por primera vez en WO 2011/130598. Por ejemplo, la reivindicación 54 de esta solicitud incluye la fórmula:



donde n es de 1 a 24, más preferentemente, de 4 a 8. Se ejemplificaron los siguientes enlazadores de fármacos: n=4, 15c; n=8, 15d; n=24, 15e.

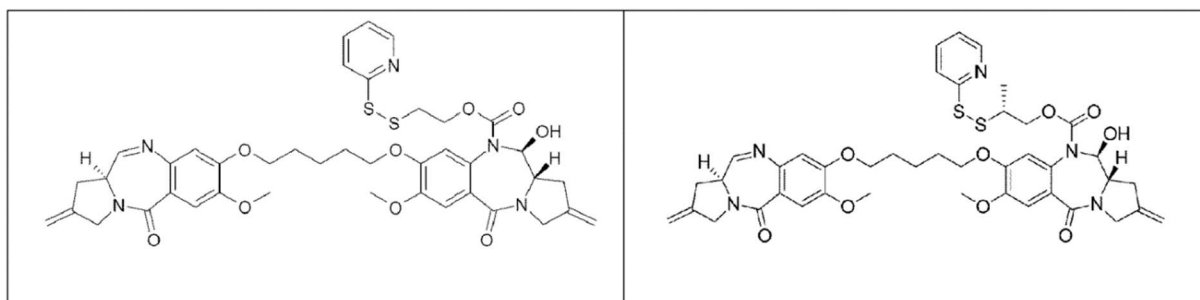
La reivindicación 54 de esta solicitud también incluye la fórmula:



donde n es de 1 a 24, más preferentemente, de 4 a 8. Se ejemplificaron los siguientes enlazadores de fármacos: n=8, 58; n=24, 61.

WO 2011/130598 también describe conjugados de fármaco-anticuerpo que incluyen estos enlazadores de fármacos, por ejemplo 110 (antiSteap1-15d), ejemplo 114 (tastuzumab-15d) y ejemplo 115 (tastuzumab-58).

WO 2013/055987 y WO 2014/011518 divulgan los enlazadores de fármacos 14 y 22:



y su uso en conjugados de fármaco-anticuerpo.

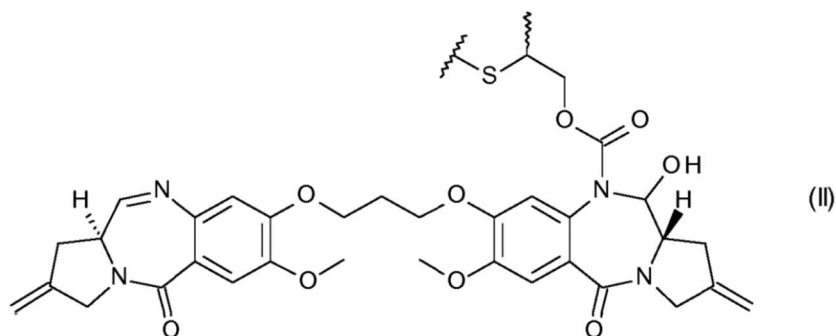
Descripción de la invención

Los inventores de la presente han descubierto sorprendentemente que, si bien SG2000 es al menos 10 veces menos citotóxico que SG2057 (véase Hartley *et al* 2012), los conjugados de fármaco-anticuerpo parecen mostrar actividad al menos comparable. Se ha demostrado que estos anticuerpos han sido, sorprendentemente, bien tolerados en estudios de toxicidad en varias especies. Esto conduce a conjugados que presentan índices terapéuticos altos y, por lo tanto, son candidatos clínicos prometedores.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona conjugados de la fórmula I:



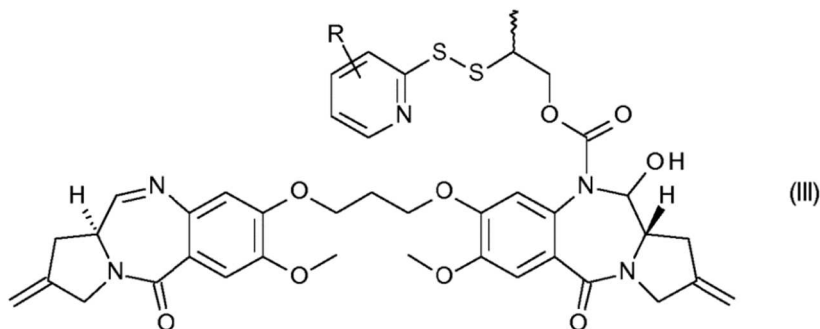
donde L es una unidad de ligando (es decir, un agente de direccionamiento), D es una unidad de enlazador de fármacos de la fórmula II:



donde p es un número entero de 1 a 20.

La unidad de ligando, que se describe de forma más completa a continuación, es un agente de direccionamiento que se une a un resto diana. La unidad de ligando se puede unir específicamente, por ejemplo, a un componente celular (un agente de unión celular) u otras moléculas diana de interés. La unidad de ligando puede ser, por ejemplo, una proteína, polipéptido o péptido, tal como un anticuerpo, un fragmento de unión a antígenos u otro agente de unión, tal como una proteína de fusión de Fc.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula III:



donde R es un sustituyente -NO₂ opcional que puede estar en cualquier posición del anillo disponible.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un conjugado del primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa. El tercer aspecto también proporciona un conjugado del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. El tercer aspecto también proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado del primer aspecto de la invención a un paciente que lo necesita.

Un experto en la técnica puede determinar si un conjugado candidato trata o no una afección proliferativa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, en los ejemplos que se encuentran más adelante se describen ensayos que se pueden utilizar de forma conveniente para evaluar la actividad que ofrece un compuesto particular.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona la síntesis de un conjugado del primer aspecto de la invención que comprende conjugar un compuesto (enlazador de fármacos) del segundo aspecto de la invención con una unidad de ligando.

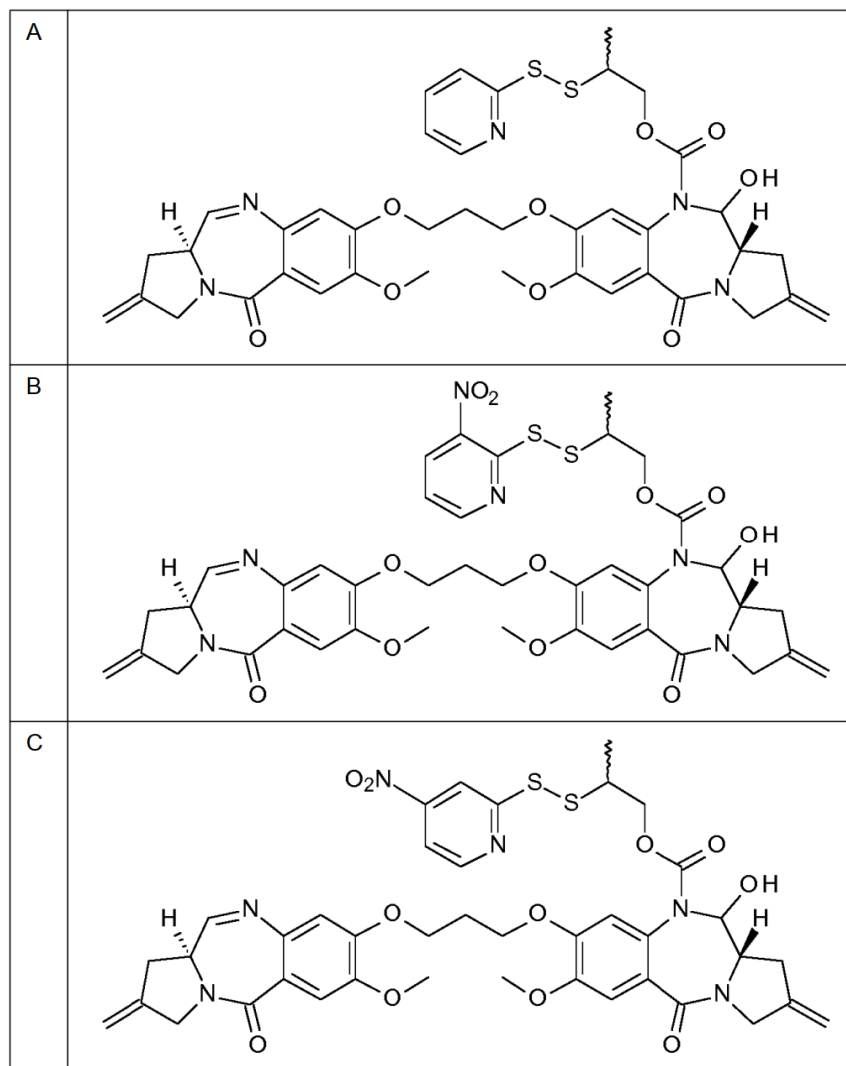
Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto sobre el volumen de un tumor NCI-N87 después del tratamiento con un conjugado de la presente invención.

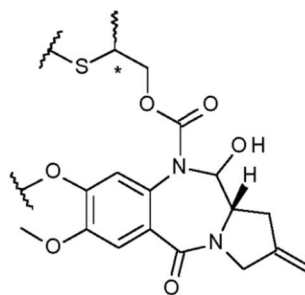
La Figura 2 muestra el efecto sobre el volumen de un tumor NCI-N87 después del tratamiento con el mismo conjugado de la presente invención en dosis más altas.

La Figura 3 muestra el efecto sobre el volumen de un tumor JIMT después del tratamiento con un conjugado de la presente invención.

En el segundo aspecto, el compuesto se puede seleccionar de A, B y C:

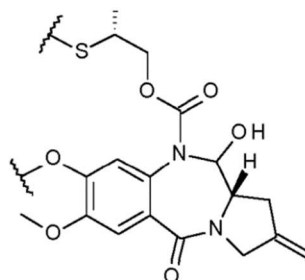


En la presente invención, en algunas modalidades, el centro quiral indicado con * a continuación:



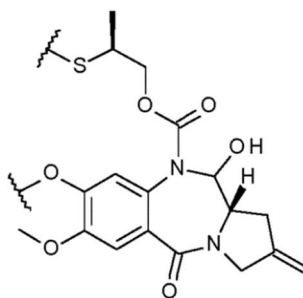
5

tiene la siguiente estereoquímica:



10

En otras modalidades, tiene la siguiente estereoquímica:



5 Unidad de ligando

La unidad de ligando puede ser de cualquier tipo, e incluye una proteína, polipéptido, péptido y un agente no peptídico que se une específicamente a una molécula diana. En algunas modalidades, la unidad de ligando puede ser una proteína, polipéptido o péptido. En algunas modalidades, la unidad de ligando puede ser un polipéptido cíclico. Estas unidades de ligando pueden incluir anticuerpos o un fragmento de un anticuerpo que contiene al menos un sitio de unión a moléculas diana, linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, o cualquier otra sustancia o molécula de unión a células que pueda unirse específicamente a una diana.

La expresión “se une específicamente” y “unión específica” se refieren a la unión de un anticuerpo u otra proteína, polipéptido o péptido a una molécula predeterminada (por ejemplo, un antígeno). Usualmente, el anticuerpo u otra molécula se une con una afinidad de al menos alrededor de $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, y se une a la molécula predeterminada con una afinidad al menos dos veces mayor que su afinidad para unirse a una molécula no específica (por ejemplo, BSA, caseína) distinta a la molécula predeterminada o una molécula estrechamente relacionada.

Los ejemplos de unidades de ligando incluyen los agentes descritos para uso en WO 2007/085930.

En algunas modalidades, la unidad de ligando es un agente de unión celular que se une a una diana extracelular en una célula. Dicho agente de unión celular puede ser una proteína, polipéptido, péptido o agente no peptídico. En algunas modalidades, el agente de unión celular puede ser una proteína, polipéptido o péptido. En algunas modalidades, el agente de unión celular puede ser un polipéptido cíclico. El agente de unión celular también puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión a antígenos de un anticuerpo. Por lo tanto, en una modalidad, la presente invención proporciona un conjugado de fármaco y anticuerpo (ADC).

Agente de unión celular

Un agente de unión celular puede ser de cualquier tipo, e incluye péptidos y no péptidos. Estos pueden incluir anticuerpos o un fragmento de un anticuerpo que contiene al menos un sitio de unión, linfocinas, hormonas, imitadores de hormonas, vitaminas, factores de crecimiento, moléculas de transporte de nutrientes, o cualquier otra sustancia o molécula de unión celular.

Péptidos

En una modalidad, el agente de unión celular es un péptido lineal o cíclico que comprende 4-30, preferentemente, 6-20 residuos de aminoácidos contiguos. En esta modalidad, se prefiere que un agente de unión celular se una a un compuesto de pirrolobenzodiazepina monomérico o dimérico.

En una modalidad, el agente de unión celular comprende un péptido que se une a integrina $\alpha_v\beta_6$. El péptido puede seleccionar $\alpha_v\beta_6$ en lugar de $\alpha_5\beta_1$.

En una modalidad, el agente de unión celular comprende el polipéptido A20FMDV-Cys. A20FMDV-Cys tiene la secuencia: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC. De manera alternativa, se puede usar una variante de la secuencia A20FMDV-Cys donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez residuos de aminoácidos se sustituyen con otros residuos de aminoácidos. Además, el polipéptido puede tener la secuencia NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC.

Anticuerpos

El término “anticuerpo” se utiliza en la presente en su sentido más amplio y abarca específicamente los anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, dímeros, multímeros, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (Miller *et al* (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). Los anticuerpos pueden ser murinos, humanos, humanizados, quiméricos o

derivados de otras especies. Un anticuerpo es una proteína generada por el sistema inmunitario capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5.^a Ed., Garland Publishing, Nueva York). Un antígeno diana tiene generalmente varios sitios de unión, también denominados epítomos, reconocidos por las CDR en múltiples anticuerpos. Cada anticuerpo que se une específicamente a un epítopo diferente tiene una estructura diferente. Por lo tanto, un antígeno puede tener más de un anticuerpo correspondiente. Un anticuerpo incluye una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o una parte inmunológicamente activa de una inmunoglobulina de longitud completa, es decir, una molécula que contiene un sitio de unión a antígenos que se une de forma inmuno-específica a un antígeno de una diana de interés o parte de esta, tales dianas incluyen, de modo no taxativo, una o más células cancerosas que producen anticuerpos autoinmunitarios asociados a una enfermedad autoinmunitaria. La inmunoglobulina puede ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase de molécula de inmunoglobulina. Las inmunoglobulinas pueden derivar de cualquier especie, lo que incluye origen humano, murino o de conejo.

Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una parte de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la región variable o de unión a antígenos de este. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y scFv, diacuerpos, anticuerpos lineales, fragmentos producidos por una biblioteca de expresión de Fab, anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id), CDR (región determinantes de complementariedad) y fragmentos de unión a epítomos de cualquiera de los anteriores que se unen de forma inmuno-específica a los antígenos de célula cancerosa, antígenos virales o antígenos microbianos, moléculas de anticuerpo de cadena simple, y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La expresión "anticuerpo monoclonal", tal como se usa en la presente, hace referencia a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, y se dirigen contra un único sitio antigénico. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que se pueden sintetizar sin ser contaminados por otros anticuerpos. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea y se debe interpretarse que requiere la producción del anticuerpo a través de cualquier método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para usar de acuerdo con la presente invención se pueden elaborar mediante el método de hibridoma, descrito por primera vez por Kohler *et al* (1975) *Nature*, 256:495, o se pueden elaborar mediante métodos de ADN recombinante (véase, US 4816567). Los anticuerpos monoclonales también se pueden aislar a partir de bibliotecas de anticuerpos en fago mediante las técnicas descritas en Clackson *et al.* (1991), *Nature*, 352:624-628; Marks *et al.* (1991), *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 o a partir de ratones transgénicos que tienen un sistema de inmunoglobulina completamente humano (Lonberg (2008) *Curr. Opin* 20(4):450-459).

Los anticuerpos monoclonales en la presente específicamente incluyen anticuerpos «quiméricos» en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la o las cadenas es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en los anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como también fragmentos de tales anticuerpos, siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada (US 4816567; and Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos "primatizados" que comprenden secuencias de unión al antígeno de domino variable derivadas de un primate no humano (por ejemplo, mono del viejo mundo o simio) y secuencias de región constante humanas.

Un "anticuerpo intacto" de la presente, es uno que comprende dominios VL y VH, así como también un dominio constante de cadena ligera (CL) y dominios constantes de cadena pesada CH1, CH2 y CH3. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de una secuencia natural (por ejemplo, dominios constantes de una secuencia de natural humana) o una variante de secuencia de aminoácidos de estos. El anticuerpo intacto puede tener una o más "funciones efectoras" que hacen referencia a aquellas actividades biológicas que se pueden atribuir a la región Fc (una región Fc de secuencia natural o una región Fc variante de secuencia de aminoácidos) de un anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras de anticuerpo incluyen la unión a C1q, citotoxicidad dependiente de complemento, unión al receptor de Fc, citotoxicidad mediada por células dependiente del anticuerpo (ADCC), fagocitosis y regulación por disminución de los receptores de superficie celular, tales como receptor de linfocitos B y BCR.

Según la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, se pueden asignar los anticuerpos intactos a diferentes "clases". Existen cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, y varios de estos pueden dividirse adicionalmente en «subclases» (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Los dominios constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se llaman α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente. Las estructuras de subunidad y configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son muy conocidas.

Humanización

Las técnicas para reducir la inmunogenicidad *in vivo* de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo no humano incluye aquellas denominadas “de humanización”.

- 5 Un “anticuerpo humanizado” hace referencia a un polipéptido que comprende al menos una parte de una región variable modificada de un anticuerpo humano, en el que una parte de la región variable, preferentemente una parte sustancialmente menor que el dominio variable humano intacto, se ha sustituido con la secuencia correspondiente de una especie no humana, y en el que la región variable modificada se enlaza a al menos otra parte de otra proteína, preferentemente la región constante de un anticuerpo humano. La expresión “anticuerpos humanizados” incluye
10 anticuerpos humanos, en los que uno o más residuos aminoácidos de región determinante de complementariedad (CDR) y/o uno o más residuos aminoácidos de región marco (FW o FR) se encuentran sustituidos con residuos aminoácidos de sitios análogos en anticuerpos de roedores u otros anticuerpos no humanos. La expresión “anticuerpo humanizado” también incluye una variante o un fragmento de secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina de este, el que comprende una FR que tiene sustancialmente la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana y
15 una CDR que tiene sustancialmente la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina no humana.

- Las formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. O, de otra manera, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo humano que también contiene secuencias seleccionadas de anticuerpos no humanos
20 (por ejemplo, murinos) en lugar de las secuencias humanas. Un anticuerpo humanizado puede incluir sustituciones conservativas de aminoácidos o residuos no naturales de la misma especie o de otra distinta, las que no alteran significativamente su unión y/o actividad biológica. Dichos anticuerpos son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulinas no humanas.
- 25 Existe varias técnicas de humanización, las que incluyen “injerto de CDR”, «selección guiada», “desinmunización”, “revestimiento” (también conocido como «recubrimiento»), “anticuerpos compuestos”, «optimización de contenido de la secuencia humana» y “trasposición de marco”.

Injertos en CDR

- 30 En esta técnica, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que se reemplazan residuos de una región determinante de complementariedad (CDR) del anticuerpo receptor con residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante), tal como ratón, rata, camello, bovino, cabra o conejo, con las propiedades deseadas (de hecho, las CDR no humanas se injertan en el marco humano). En algunos casos,
35 se reemplazan los residuos de región marco (FR) de la inmunoglobulina humana con residuos no humanos correspondientes (esto puede suceder cuando, por ejemplo, un residuo de FR particular tiene efecto significativo en la unión al antígeno).

- Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en las secuencias marco o CDR importadas. Estas modificaciones se realizan para refinar y maximizar
40 adicionalmente el rendimiento del anticuerpo. Por lo tanto, en general, un anticuerpo humanizado comprenderá todos de al menos uno, y, en un aspecto, dos, dominios variables, en los que todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente al menos una parte de
45 una región constante de inmunoglobulina (Fc) o la de una inmunoglobulina humana.

Selección guiada

- El método consiste en la combinación del dominio V_H o V_L de un anticuerpo no humano dado específico para un epítipo particular con una biblioteca de V_H o V_L humanos y los dominios V humanos específicos se seleccionan en
50 función del antígeno de interés. Luego, este V_H humano seleccionado se combina con una biblioteca de V_L para generar una combinación de V_HxV_L completamente humanos. El método se describe en Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899-903.

Anticuerpos compuestos

- En este método, se combinan dos o más segmentos de secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano en la molécula del anticuerpo final. Se construyen mediante la combinación de múltiples segmentos de secuencia de V_H y V_L humanos en combinaciones que limitan o evitan los epítopos de linfocitos T humanos en las regiones V del
60 anticuerpo compuesto final. En los casos que sea necesario, se limitan o se evitan los epítopos de linfocitos T mediante el intercambio de segmentos de región V que contribuyen o codifican un epítipo de linfocitos T con segmentos alternativos que evitan los epítopos de linfocitos T. Este método se describe en US 2008/0206239 A1.

Desinmunización

- 65 Este método implica remover epítopos de linfocitos T humanos (u otra especie secundaria) de las regiones V del

anticuerpo terapéutico (u otra molécula). Se analizó la secuencia de región V de los anticuerpos terapéuticos para determinar la presencia de motivos de unión a MHC de clase II, por ejemplo, mediante su comparación con las bases de datos de motivos de unión a MHC (tal como la base de datos de "motivos" en www.wehi.edu.au). De manera alternativa, es posible identificar los motivos de unión a MHC de clase II mediante métodos con hilos informáticos, tal como los ideados por Altuvia *et al.* (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)); en estos métodos, se evalúan los péptidos superpuestos consecutivos de las secuencias de región V para determinar sus energías de unión a las proteínas de MHC de clase II. Luego, estos datos se pueden combinar con información sobre otras características de la secuencia que se relacionan con péptidos presentados de forma exitosa, tal como anfipaticidad, motivos Rothbard y sitios de escisión para la cathepsina B y otras enzimas de procesamiento.

Una vez que se han identificado posibles epítomos de linfocitos T de especies secundarias (por ejemplo, humanos), estos se eliminan mediante la alteración de uno o más aminoácidos. Los aminoácidos modificados suelen encontrarse en el epítomo de linfocitos T en sí mismo, pero también se pueden encontrar adyacentes al epítomo en términos de la estructura primaria o secundaria de la proteína (y, por lo tanto, pueden no encontrarse adyacente en la estructura primaria). Más normalmente, la alteración es mediante sustitución pero, en algunas circunstancias, será más apropiada la adición o la eliminación de aminoácidos.

Todas las alteraciones se pueden lograr con tecnología de ADN recombinante, de manera que la molécula final se pueda preparar mediante la expresión de un hospedador recombinante a partir de métodos ya establecidos, tal como mutagénesis dirigida al sitio. Sin embargo, también es posible el uso de la química de proteínas o cualquier otro medio de alteración molecular.

Revestimiento

Este método implica:

- (a) determinar la estructura conformacional de la región variable del anticuerpo (o fragmento de este) no humano (por ejemplo, roedor) al construir un modelo tridimensional de la región variable del anticuerpo no humano,
- (b) generar alineamientos de secuencia con distribuciones de accesibilidad relativa a partir de estructuras cristalográficas de rayos x de una cantidad suficiente de cadenas pesada y ligera de región variable de anticuerpo no humano y humano para producir un conjunto de posiciones marco de cadena pesada y ligera, en las que las posiciones de alineamiento son idénticas en el 98 % de la cantidad suficiente de cadenas pesada y ligera de anticuerpo no humano,
- (c) definir, para el anticuerpo no humano a ser humanizado, un conjunto de residuos aminoácidos expuestos en la superficie de cadena pesada y ligera con el conjunto de posiciones marco generadas en la etapa (b),
- (d) identificar, a partir de secuencias de aminoácidos de anticuerpo humano, un conjunto de residuos aminoácidos expuestos en la superficie de cadena pesada y ligera, el que es más estrechamente idéntico al conjunto de residuos aminoácidos expuestos en la superficie que se define en la etapa (c), en la que las cadenas pesada y ligera del anticuerpo humano se encuentran naturalmente apreadas o no,
- (e) sustituir, en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo no humano a ser humanizado, el conjunto de residuos aminoácidos expuestos en la superficie de cadena pesada y ligera que se define en la etapa (c) con el conjunto de residuos aminoácidos expuestos en la superficie de cadena pesada y ligera que se identifica en la etapa (d),
- (f) construir un modelo tridimensional de la región variable del anticuerpo no humano que resulta de la sustitución especificada en la etapa (e),
- (g) identificar, al comparar los modelos tridimensionales construidos en las etapas (a) y (f), cualquier residuo aminoácido de los conjuntos identificados en las etapas (c) o (d) que se encuentran a 5 Angstroms de cualquier átomo de cualquier residuo de las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo no humano a ser humanizado y
- (h) cambiar cualesquiera residuos identificados en la etapa (g) del residuo aminoácido humano al no humano original, de forma que se define un conjunto humanizante de residuos aminoácidos expuestos en la superficie del anticuerpo no humano con la condición de que la etapa (a) no tenga por qué llevarse a cabo en primer lugar, sino que debe llevarse a cabo antes de la etapa (g).

Superhumanización

El método compara la secuencia no humana con el repertorio génico de la línea germinal humana funcional. Se seleccionan estos genes humanos que codifican las estructuras canónicas idénticas a las secuencias no humanas o estrechamente relacionadas con estas. Estos genes humanos seleccionados con homología más elevada en las CDR se eligen como donantes de FR. Por último, se injertan las CDR no humanas en estas FR humanas. Este método se describe en la patente WO 2005/079479 A2.

Optimización de contenido de la secuencia humana

Este método compara la secuencia no humana (por ejemplo, ratón) con el repertorio de genes de línea germinal humana y las diferencias se califican como contenido de la secuencia humana (HSC) que cuantifica una secuencia en el nivel de los posibles epítomos de MHC o linfocitos T. Luego, la secuencia diana se humaniza al maximizar su HSC

en lugar de usar una medida de identidad global para generar múltiples variantes humanizadas diversas (descritas en Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998).

Transposición de marco

Las CDR del anticuerpo no humano se fusionan en el marco con grupos de ADNc que comprenden todos los marcos de genes de línea germinal humana de cadena pesada y ligera conocidos. Luego, se seleccionan los anticuerpos humanizados, por ejemplo, mediante el cribado de la biblioteca de anticuerpos de expresión en fagos. Esto se describe en Methods 36, 43-60 (2005).

Los ejemplos de agentes de unión celular incluyen los agentes descritos para uso en WO 2007/085930.

A continuación se enumeran los anticuerpos cognados y los antígenos asociados a tumores para uso en las modalidades de la presente invención.

ANTICUERPOS COGNADOS Y ANTÍGENOS ASOCIADOS A TUMORES

(1) BMPR1B (tipo IB de receptor de proteínas morfogenéticas óseas)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001203

Versión de Genbank n.º NM_001203.2 GI:169790809

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012, 02:06 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001194

Versión de Genbank n.º NP_001194.1 GI:4502431

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012, 02:06 PM

Referencias cruzadas

ten Dijke, P., *et al* Science 264 (5155): 101-104 (1994), Oncogene 14 (11):1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (reivindicación 2); WO2003/042661 (reivindicación 12); US2003/134790-A1 (página 38-39); WO2002/102235 (reivindicación 13; página 296); WO2003/055443 (página 91-92); WO2002/99122 (Ejemplo 2; página 528-530); WO2003/029421 (reivindicación 6); WO2003/024392 (reivindicación 2; Figura 112); WO2002/98358 (reivindicación 1; página 183); WO2002/54940 (página 100-101); WO2002/59377 (página 349-350); WO2002/30268 (reivindicación 27; página 376); WO2001/48204 (Ejemplo; Figura 4); NP_001194 receptor de proteínas morfogenéticas óseas, tipo IB /pid=NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994

(2) E16 (LAT1, SLC7A5)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_003486

Versión de Genbank n.º NM_003486.5 GI:71979931

Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:06 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_003477

Versión de Genbank n.º NP_003477.4 GI:71979932

Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:06 PM

Referencias cruzadas

Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999), Nature 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., *et al* (1992) J. Biol. Chem. 267 (16):11267-11273; WO2004/048938 (Ejemplo 2); WO2004/032842 (Ejemplo IV); WO2003/042661 (reivindicación 12); WO2003/016475 (reivindicación 1); WO2002/78524 (Ejemplo 2); WO2002/99074 (reivindicación 19; página 127-129); WO2002/86443 (reivindicación 27; páginas 222, 393); WO2003/003906 (reivindicación 10; página 293); WO2002/64798 (reivindicación 33; página 93-95); WO2000/14228 (reivindicación 5; página 133-136); US2003/224454 (Figura 3); WO2003/025138 (reivindicación 12; página 150); NP_003477 familia portadora de soluto 7 (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y+), miembro 5 /pid=NP_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182; NM_015923.

(3) STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata)

Nucleótido

5 Acceso a GenBank n.º NM_012449
Versión de Genbank n.º NM_012449.2 GI:22027487
Fecha de actualización del registro en Genbank: 9 de septiembre de 2012, 02:57 PM

Polipéptido

10 Acceso a GenBank n.º NP_036581
Versión de Genbank n.º NP_036581.1 GI:9558759
Fecha de actualización del registro en Genbank: 9 de septiembre de 2012, 02:57 PM

Referencias cruzadas

15 Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (25):14523-14528); WO2004/065577 (reivindicación 6); WO2004/027049 (Figura 1L); EP1394274 (Ejemplo 11); WO2004/016225 (reivindicación 2); WO2003/042661 (reivindicación 12); US2003/157089 (Ejemplo 5); US2003/185830 (Ejemplo 5); US2003/064397 (Figura 2); WO2002/89747 (Ejemplo 5; página 618-619); WO2003/022995 (Ejemplo 9; Figura 13A, 35 Ejemplo 53; página 173, Ejemplo 2; Figura 2A); antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata; MIM:604415.

(4) 0772P (CA125, MUC16)

Nucleótido

25 Acceso a GenBank n.º AF361486
30 Versión de Genbank n.º AF361486.3 GI:34501466
Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 07:56 PM

Polipéptido

35 Acceso a GenBank n.º AAK74120
Versión de Genbank n.º AAK74120.3 GI:34501467
Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 07:56 PM

Referencias cruzadas

40 J. Biol. Chem. 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (reivindicación 14); WO2002/92836 (reivindicación 6; Figura 12); WO2002/83866 (reivindicación 15; página 116-121); US2003/124140 (Ejemplo 16); GI:34501467;

(5) MPF (MPF, MSLN, SMR, factor potenciador de megacariocitos, mesotelina)

Nucleótido

45 Acceso a GenBank n.º NM_005823
Versión de Genbank n.º NM_005823.5 GI:293651528
50 Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:47 PM

Polipéptido

55 Acceso a GenBank n.º NP_005814
Versión de Genbank n.º NP_005814.2 GI:53988378
Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:47 PM

Referencias cruzadas

60 Yamaguchi, N., *et al* Biol. Chem. 269 (2), 805-808 (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (20):11531-11536 (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 (1):136-140 (1996), J. Biol. Chem. 270 (37):21984-21990 (1995)); WO2003/101283 (reivindicación 14); WO2002/102235 (reivindicación 13; página 287-288); WO2002/101075 (reivindicación 4; página 308- 309); WO2002/71928 (página 320-321); WO94/10312 (página 52-57); IM:601051.

(6) Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, familia portadora de soluto 34 (fosfato de sodio), miembro 2, transportador de fosfato dependiente de sodio tipo II 3b)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_006424
 5 Versión de Genbank n.º NM_006424.2 GI:110611905
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 03:39 PM

Polipéptido

10 Acceso a GenBank n.º NP_006415
 Versión de Genbank n.º NP_006415.2 GI:110611906
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 03:39 PM

Referencias cruzadas

15 J. Biol. Chem. 277 (22):19665-19672 (2002), Genomics 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., *et al* (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (3):578-582; WO2004/022778 (reivindicación 2); EP1394274 (Ejemplo 11); WO2002/102235 (reivindicación 13; página 326); EP0875569 (reivindicación 1; página 17-19); WO2001/57188 (reivindicación 20; página 329); WO2004/032842 (Ejemplo IV); WO2001/75177 (reivindicación 24; página 139-140);
 20 MIM:604217.

(7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaforina 5b Hlog, dominio sema 25 sema, repeticiones de trombospondina siete (tipo 1 y similar a tipo), dominio transmembrana (TM) y dominio citoplasmático corto, (semaforina) 5B)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AB040878
 Versión de Genbank n.º AB040878.1 GI:7959148
 30 Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de agosto de 2006 05:40 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º BAA95969
 35 Versión de Genbank n.º BAA95969.1 GI:7959149
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de agosto de 2006 05:40 PM

Referencias cruzadas

40 Nagase T., *et al* (2000) DNA Res. 7 (2):143-150; WO2004/000997 (reivindicación 1); WO2003/003984 (reivindicación 1); WO2002/06339 (reivindicación 1; página 50); WO2001/88133 (reivindicación 1; página 41-43, 48-58); WO2003/054152 (reivindicación 20); WO2003/101400 (reivindicación 11); Acceso: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, ADNc RIKEN 2700050C12, gen de ADNc RIKEN
 45 2700050C12)

Nucleótido

50 Acceso a GenBank n.º AY358628
 Versión de Genbank n.º AY358628.1 GI:37182377
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de diciembre de 2009 04:15 AM

Polipéptido

55 Acceso a GenBank n.º AAQ88991
 Versión de Genbank n.º AAQ88991.1 GI:37182378
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de diciembre de 2009 04:15 AM

Referencias cruzadas

60 Ross *et al* (2002) Cancer Res. 62:2546-2553; US2003/129192 (reivindicación 2); US2004/044180 (reivindicación 12); US2004/044179 (reivindicación 11); US2003/096961 (reivindicación 11); US2003/232056 (Ejemplo 5); WO2003/105758 16 (reivindicación 12); US2003/206918 (Ejemplo 5); EP1347046 (reivindicación 1); WO2003/025148
 65 (reivindicación 20); GI:37182378.

(9) ETBR (receptor de endotelina de tipo B)

Nucleótido

5 Acceso a GenBank n.º AY275463
 Versión de Genbank n.º AY275463.1 GI:30526094
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 02:26 PM

Polipéptido

10 Acceso a GenBank n.º AAP32295
 Versión de Genbank n.º AAP32295.1 GI:30526095
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 02:26 PM

15 Referencias cruzadas

Nakamuta M., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al* Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al* J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al* J. Biol. Chem. 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al* J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al* Gene 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al* J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., *et al* Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al* Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al* Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997; Puffenberger E.G., *et al* Cell 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al*, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995; Auricchio A., *et al* Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al* Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al* Nat. Genet. 12, 445-447, 1996; Svensson P.J., *et al* Hum. Genet. 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al* Mol. Med. 7, 115-124, 2001; Pingault V., *et al* (2002) Hum. Genet. 111, 198-206; WO2004/045516 (reivindicación 1); WO2004/048938 (Ejemplo 2); WO2004/040000 (reivindicación 151); WO2003/087768 (reivindicación 1); 20 WO2003/016475 (reivindicación 1); WO2003/016475 (reivindicación 1); WO2002/61087 (Figura 1); WO2003/016494 (Figura 6); WO2003/025138 (reivindicación 12; página 144); WO2001/98351 (reivindicación 1; página 124-125); EP0522868 (reivindicación 8; Figura 2); WO2001/77172 (reivindicación 1; página 297-299); US2003/109676; US6518404 (Figura 3); US5773223 (reivindicación 1a; Col 31-34); WO2004/001004.

(10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315)

Nucleótido

35 Acceso a GenBank n.º NM_017763
 Versión de Genbank n.º NM_017763.4 GI:167830482
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 12:34 AM

Polipéptido

45 Acceso a GenBank n.º NP_060233
 Versión de Genbank n.º NP_060233.3 GI:56711322
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 12:34 AM

Referencias cruzadas

50 WO2003/104275 (reivindicación 1); WO2004/046342 (Ejemplo 2); WO2003/042661 (reivindicación 12); WO2003/083074 (reivindicación 14; página 61); WO2003/018621 (reivindicación 1); WO2003/024392 (reivindicación 2; Figura 93); WO2001/66689 (Ejemplo 6); LocusID:54894.

(11) STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen asociado al cáncer de próstata 1, proteína asociada al cáncer de próstata 1, antígeno epitelial de transmembrana seis de la próstata 2, proteína transmembrana seis de la próstata)

Nucleótido

60 Acceso a GenBank n.º AF455138
 Versión de Genbank n.º AF455138.1 GI:22655487
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:54 AM

Polipéptido

65 Acceso a GenBank n.º AAN04080

Versión de Genbank n.º AAN04080.1 GI:22655488

Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:54 AM

Referencias cruzadas

Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (reivindicación 1; Figura 1); WO2002/72596 (reivindicación 13; página 54-55); WO2001/72962 (reivindicación 1; Figura 4B); WO2003/104270 (reivindicación 11); WO2003/104270 (reivindicación 16); US2004/005598 (reivindicación 22); WO2003/042661 (reivindicación 12); US2003/060612 (reivindicación 12; Figura 10); WO2002/26822 (reivindicación 23; Figura 2); WO2002/16429 (reivindicación 12; Figura 10); GI:22655488.

(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, canal catiónico receptor de potencial transitorio 5, subfamilia M, miembro 4)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_017636

Versión de Genbank n.º NM_017636.3 GI:304766649

Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de junio de 2012 11:27 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_060106

Versión de Genbank n.º NP_060106.2 GI:21314671

Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de junio de 2012 11:27 AM

Referencias cruzadas

Xu, X.Z., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (19):10692-10697 (2001), Cell 109 (3):397-407 (2002), J. Biol. Chem. 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (reivindicación 4); WO2000/40614 (reivindicación 14; página 100-103); WO2002/10382 (reivindicación 1; Figura 9A); WO2003/042661 (reivindicación 12); WO2002/30268 (reivindicación 27; página 391); US2003/219806 (reivindicación 4); WO2001/62794 (reivindicación 14; Figura 1A-D); MIM:606936.

(13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_003212

Versión de Genbank n.º NM_003212.3 GI:292494881

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012, 02:27 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_003203

Versión de Genbank n.º NP_003203.1 GI:4507425

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012, 02:27 PM

Referencias cruzadas

Ciccodicola, A., *et al* EMBO J. 8 (7):1987-1991 (1989), Am. J. Hum. Genet. 49 (3):555-565 (1991)); US2003/224411 (reivindicación 1); WO2003/083041 (Ejemplo 1); WO2003/034984 (reivindicación 12); WO2002/88170 (reivindicación 2; página 52-53); WO2003/024392 (reivindicación 2; Figura 58); WO2002/16413 (reivindicación 1; página 94-95, 105); WO2002/22808 (reivindicación 2; Figura 1); US5854399 (Ejemplo 2; Col 17-18); US5792616 (Figura 2); MIM:187395.

(14) CD21 (CR2 (receptor 2 complementario) o C3DR (receptor del virus C3d/de Epstein-Barr) o Hs.73792)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º M26004

Versión de Genbank n.º M26004.1 GI:181939

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA35786

Versión de Genbank n.º AAA35786.1 GI:181940

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

Referencias cruzadas

5 Fujisaku *et al* (1989) J. Biol. Chem. 264 (4):2118-2125; Weis J.J., *et al* J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al* Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320; WO2004/045520 (Ejemplo 4); US2004/005538 (Ejemplo 1); WO2003/062401 (reivindicación 9); WO2004/045520 (Ejemplo 4); WO91/02536 (Figura 9.1-9.9); WO2004/020595 (reivindicación 1); Acceso: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

(15) CD79b (CD79B, CD79 β , Igb (beta asociada con la inmunoglobulina), B29)

15 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_000626

Versión de Genbank n.º NM_000626.2 GI:90193589

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:53 PM

20 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_000617

Versión de Genbank n.º NP_000617.1 GI:11038674

25 Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:53 PM

Referencias cruzadas

30 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131, Blood (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6):1621-1625; WO2004/016225 (reivindicación 2, Figura 140); WO2003/087768, US2004/101874 (reivindicación 1, página 102); WO2003/062401 (reivindicación 9); WO2002/78524 (Ejemplo 2); US2002/150573 (reivindicación 5, página 15); US5644033; WO2003/048202 (reivindicación 1, páginas 306 y 309); WO 99/58658, US6534482 (reivindicación 13, Figura 17A/B); WO2000/55351 (reivindicación 11, páginas 1145-1146); MIM:147245

35 (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (dominio SH2 que contiene proteína de anclaje a fosfatasa 5 1a), SPAP1B, SPAP1C)

Nucleótido

40 Acceso a GenBank n.º NM_030764

Versión de Genbank n.º NM_030764.3 GI:227430280

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de junio de 2012 12:30 PM

45 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_110391

Versión de Genbank n.º NP_110391.2 GI:19923629

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de junio de 2012 12:30 PM

50 Referencias cruzadas

AY358130; Genome Res. 13 (10):2265-2270 (2003), Immunogenetics 54 (2):87-95 (2002), Blood 99 (8):2662-2669 (2002), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., *et al* (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280 (3):768-775; WO2004/016225 (reivindicación 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (reivindicación 5; Figura 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (reivindicación 12); 10 WO2003/089624 (reivindicación 25); MIM:606509.

(17) HER2 (ErbB2)

60 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º M11730

Versión de Genbank n.º M11730.1 GI:183986

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

65 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA75493

Versión de Genbank n.º AAA75493.1 GI:306840

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

5

Referencias cruzadas

Coussens L., *et al* Science (1985) 230(4730):1132-1139; Yamamoto T., *et al* Nature 319, 230-234, 1986; Semba K., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., *et al* J. Cell Biol. 165, 869-880, 2004; Kuhns J.J., *et al* J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., *et al* Nature 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) Genomics 15, 426-429; WO2004/048938 (Ejemplo 2); WO2004/027049 (Figura 1I); WO2004/009622; WO2003/081210; WO2003/089904 (reivindicación 9); WO2003/016475 (reivindicación 1); US2003/118592; WO2003/008537 (reivindicación 1); WO2003/055439 (reivindicación 29; Figura 1A-B); WO2003/025228 (reivindicación 37; Figura 5C); WO2002/22636 (Ejemplo 13; página 95-107); WO2002/12341 (reivindicación 68; Figura 7); WO2002/13847 (página 71-74); WO2002/14503 (página 114-117); WO2001/53463 (reivindicación 2; página 41-46); WO2001/41787 (página 15); WO2000/44899 (reivindicación 52; Figura 7); WO2000/20579 (reivindicación 3; Figura 2); US5869445 (reivindicación 3; Col 31-38); WO9630514 (reivindicación 2; página 56-61); EP1439393 (reivindicación 7); WO2004/043361 (reivindicación 7); WO2004/022709; WO2001/00244 (Ejemplo 3; Figura 4); Acceso: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1

ANTICUERPOS

Abbott: US20110177095

25 Por ejemplo, un anticuerpo que comprende CDR, en general, con al menos 80 % de identidad de secuencia con CDR con las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO:3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:104 and/or SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2) y SEQ ID NO:8 (CDR-L3), donde el anticuerpo anti-HER2 o el fragmento de unión a anti-HER2 tienen inmunogenicidad reducida en comparación con un anticuerpo con un VH de la SEQ ID NO:1 y un VL de la SEQ ID NO:2.

30

Biogen: US20100119511

Por ejemplo, números de acceso a ATCC: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358

35 Por ejemplo, una molécula de anticuerpo purificado que se une a HER2 que comprende las seis CDR de un anticuerpo que se selecciona de BIIB71F10 (SEQ ID NO:11, 13), BIIB69A09 (SEQ ID NO:15, 17); BIIB67F10 (SEQ ID NO:19, 21); BIIB67F11 (SEQ ID NO:23, 25), BIIB66A12 (SEQ ID NO:27, 29), BIIB66C01 (SEQ ID NO:31, 33), BIIB65C10 (SEQ ID NO:35, 37), BIIB65H09 (SEQ ID NO:39, 41) y BIIB65B03 (SEQ ID NO:43, 45), o CDR que son idénticas o no tienen más de dos alteraciones de dichas CDR.

Herceptina (Genentech) - US6,054,297; acceso a ATCC n.º CRL-10463 (Genentech)

40

Pertuzumab (Genentech)

US20110117097

45 por ejemplo, véase las SEQ ID NO 15 y 16, SEQ ID NO 17 y 18, SEQ ID NO 23 y 24 y números de acceso a ATCC HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.

US20090285837

US20090202546

por ejemplo, números de acceso a ATCC: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

US20060088523

50

-por ejemplo, números de acceso a ATCC: HB-12215, HB-12216

-por ejemplo, un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena ligera y pesada variables en las SEQ ID NO. 3 y 4, respectivamente.

55

-por ejemplo, un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que se selecciona de las SEQ ID NO. 15 y 23, y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que se selecciona de las SEQ ID NO. 16 y 24.

US20060018899

60

-por ejemplo, números de acceso a ATCC: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.

-por ejemplo, un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO. 23, o una variante desaminada y/u oxidada de este.

65

US2011/0159014

-por ejemplo, un anticuerpo con un dominio variable de cadena ligera que comprende las regiones hipervariables de la SEQ ID NO: 1".
 -por ejemplo, un anticuerpo con un dominio variable de cadena pesada que comprende las regiones hipervariables de la SEQ ID NO: 2.

US20090187007

Glicotopo: Anticuerpo TrasGEX <http://www.glycotope.com/pipeline>

Por ejemplo, véase International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab - Gao J., *et al* BMB Rep. octubre de 2009 31;42(10):636-41.

Sinfógeno: US20110217305

Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ., *et al* Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. mayo 2010;26(5):456-8.

(18) NCA (CEACAM6)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º M18728

Versión de Genbank n.º M18728.1 GI:189084

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA59907

Versión de Genbank n.º AAA59907.1 GI:189085

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Referencias cruzadas

Barnett T., *et al* Genomics 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (reivindicación 7); WO2004/044178 (Ejemplo 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Ejemplo 12); WO2002/78524 (Ejemplo 2); WO2002/86443 (reivindicación 27; página 427); WO2002/60317 (reivindicación 2); Acceso: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1. EMBL; M18728.

(19) MDP (DPEP1)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º BC017023

Versión de Genbank n.º BC017023.1 GI:16877538

Fecha de actualización del registro en Genbank: 6 de marzo de 2012 01:00 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAH17023

Versión de Genbank n.º AAH17023.1 GI:16877539

Fecha de actualización del registro en Genbank: 6 de marzo de 2012 01:00 PM

Referencias cruzadas

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002); WO2003/016475 (reivindicación 1); WO2002/64798 (reivindicación 33; página 85- 87); JP05003790 (Figura 6-8); WO99/46284 (Figura 9); MIM:179780.

(20) IL20R-alpha (IL20Ra, ZCYTOR7)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AF184971

Versión de Genbank n.º AF184971.1 GI:6013324

Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 10:00 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAF01320

Versión de Genbank n.º AAF01320.1 GI:6013325

5 Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 10:00 PM

Referencias cruzadas

10 Clark H.F., *et al* Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al* Nature 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al* Cell 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al* J. Immunol. 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., *et al* J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003) 10 Biochemistry 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010; EP1394274 (Ejemplo 11); US2004/005320 (Ejemplo 5); WO2003/029262 (página 74-75); WO2003/002717 (reivindicación 2; página 63); WO2002/22153 (página 45-47); US2002/042366 (página 20-21); WO2001/46261 (página 57-59); WO2001/46232 (página 63-65); WO98/37193 (reivindicación 1; página 55-59);

15 Acceso: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

(21) *Brevicano (BCAN, BEHAB)*

Nucleótido

20

Acceso a GenBank n.º AF229053

Versión de Genbank n.º AF229053.1 GI:10798902

Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 12:58 AM

25 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAG23135

Versión de Genbank n.º AAG23135.1 GI:10798903

Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 12:58 AM

30

Referencias cruzadas

Gary S.C., *et al* Gene 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al* Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (reivindicación 11); US2003/186373 (reivindicación 11); US2003/119131 (reivindicación 1; Figura 52); US2003/119122 (reivindicación 1; Figura 52); US2003/119126 (reivindicación 1); US2003/119121 (reivindicación 1; Figura 52); US2003/119129 (reivindicación 1); US2003/119130 (reivindicación 1); US2003/119128 (reivindicación 1; Figura 52); US2003/119125 (reivindicación 1); WO2003/016475 (reivindicación 1); WO2002/02634 (reivindicación 1)

40 (22) *EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_004442

45 Versión de Genbank n.º NM_004442.6 GI:111118979

Fecha de actualización del registro en Genbank: 8 de septiembre de 2012, 04:43 PM

Polipéptido

50 Acceso a GenBank n.º NP_004433

Versión de Genbank n.º NP_004433.2 GI:21396504

Fecha de actualización del registro en Genbank: 8 de septiembre de 2012, 04:43 PM

Referencias cruzadas

55

Chan, J. y Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991) Oncogene 10 (5):897-905 (1995), Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998), Int. Rev. Cytol. 196:177-244 (2000); WO2003042661 (reivindicación 12); WO200053216 (reivindicación 1; página 41); WO2004065576 (reivindicación 1); WO2004020583 (reivindicación 9); WO2003004529 (página 128-132); WO200053216 (reivindicación 1; página 42); MIM:600997.

60

(23) *ASLG659 (B7h)*

Nucleótido

65 Acceso a GenBank n.º AX092328

Versión de Genbank n.º AX092328.1 GI:13444478

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de enero de 2011 07:37 PM.

Referencias cruzadas

- 5 US2004/0101899 (reivindicación 2); WO2003104399 (reivindicación 11); WO2004000221 (Figura 3); US2003/165504 (reivindicación 1); US2003/124140 (Ejemplo 2); US2003/065143 (Figura 60); WO2002/102235 (reivindicación 13; página 299); US2003/091580 (Ejemplo 2); WO2002/10187 (reivindicación 6; Figura 10); WO2001/94641 (reivindicación 12; Figura 7b); WO2002/02624 (reivindicación 13; Figura 1A-1B); US2002/034749 (reivindicación 54; página 45-46); WO2002/06317 (Ejemplo 2; página 320-321, reivindicación 34; página 321-322); WO2002/71928 (página 468-469); WO2002/02587 (Ejemplo 1; Figura 1); WO2001/40269 (Ejemplo 3; páginas 190-192); WO2000/36107 (Ejemplo 2; página 205-207); WO2004/053079 (reivindicación 12); WO2003/004989 (reivindicación 1); WO2002/71928 (página 233-234, 452-453); WO 01/16318.

(24) PSCA (precursor de antígenos de células madre de la próstata)

15

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AJ297436

Versión de Genbank n.º AJ297436.1 GI:9367211

20 Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de febrero de 2011 11:25 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CAB97347

25 Versión de Genbank n.º CAB97347.1 GI:9367212

Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de febrero de 2011 11:25 AM

Referencias cruzadas

- 30 Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (Ejemplo 11); US2004/018553 (reivindicación 17); WO2003/008537 (reivindicación 1); WO2002/81646 (reivindicación 1; página 164); WO2003/003906 (reivindicación 10; página 288); WO2001/40309 (Ejemplo 1; Figura 17); US2001/055751 (Ejemplo 1; Figura 1b); WO2000/32752 (reivindicación 18; Figura 1); WO98/51805 (reivindicación 17; página 97); WO98/51824 (reivindicación 10; página 94); WO98/40403 (reivindicación 2; Figura 1B); Acceso: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

(25) GEDA

40 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AY260763

Versión de Genbank n.º AY260763.1 GI:30102448

Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 02:24 AM

45

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAP14954

Versión de Genbank n.º AAP14954.1 GI:30102449

50 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 02:24 AM

Referencias cruzadas

- 55 AP14954 proteína similar a compañero de fusión de lipoma /pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (human); WO2003/054152 (reivindicación 20); WO2003/000842 (reivindicación 1); WO2003/023013 (Ejemplo 3, reivindicación 20); US2003/194704 (reivindicación 45); GI:30102449;

(26) BAFF-R (receptor del factor que activa los linfocitos B, receptor 3 BLyS, BR3)

60 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AF116456

Versión de Genbank n.º AF116456.1 GI:4585274

Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 09:44 PM

65

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAD25356
 Versión de Genbank n.º AAD25356.1 GI:4585275
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 09:44 PM

5

Referencias cruzadas

receptor de BAFF /pid=NP_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al* Science 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Ejemplo; página 32-33); WO2003/014294 (reivindicación 35; Figura 6B); WO2003/035846 (reivindicación 70; página 615-616); WO2002/94852 (Col 136-137); WO2002/38766 (reivindicación 3; página 133); WO2002/24909 (Ejemplo 3; Figura 3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600

10

(27) CD22 (isoforma CD22-B del receptor de linfocitos B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)

15

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AK026467
 Versión de Genbank n.º AK026467.1 GI:10439337
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de septiembre de 2006 11:24 PM

20

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º BAB15489
 Versión de Genbank n.º BAB15489.1 GI:10439338
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de septiembre de 2006 11:24 PM

25

Referencias cruzadas

Wilson *et al* (1991) J. Exp. Med. 173:137-146; WO2003/072036 (reivindicación 1; Figura 1); IM:107266; NP_001762.1; NM_001771_1.

30

(27a) CD22 (molécula CD22)

35

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º X52785
 Versión de Genbank n.º X52785.1 GI:29778
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de febrero de 2011 10:09 AM

40

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CAA36988
 Versión de Genbank n.º CAA36988.1 GI:29779
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de febrero de 2011 10:09 AM

45

Referencias cruzadas

Stamenkovic I. *et al.*, Nature 345 (6270), 74-77 (1990)??

50

Otra información

Símbolo oficial: CD22
 Otros alias: SIGLEC-2, SIGLEC2
 Otras denominaciones: receptor de linfocitos B CD22; molécula de adhesión celular a linfocitos B; BL-CAM; antígeno de CD22; antígeno superficial de linfocitos T Leu-14; lectina 2 tipo Ig que se une a ácido siálico; lectina 2 tipo Ig de unión a ácido siálico.

55

ANTICUERPOS

60

G5/44 (Inotuzumab): DiJoseph JF., *et al* Cancer Immunol Immunother. enero de 2005;54(1):11-24.

Epratuzumab- Goldenberg DM., *et al* Expert Rev Anticancer Ther. 6(10): 1341-53, 2006.

65

(28) CD79a (CD79A, CD79 alfa), asociada a la inmunoglobulina alfa, una proteína específica de linfocitos B que interactúa de forma covalente con Ig beta (CD79B) y forma un complejo en la superficie con moléculas de Ig M 35,

transduce una señal involucrada en la diferenciación de linfocitos B), pl: 4.84, PM: 25028 TM: 2

[P] cromosoma del gen: 19q13.2).

5 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001783

Versión de Genbank n.º NM_001783.3 GI:90193587

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:48 PM

10

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001774

Versión de Genbank n.º NP_001774.1 GI:4502685

15

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:48 PM

Referencias cruzadas

20 WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (reivindicación 9); US2002/150573 (reivindicación 4, páginas 13-14); WO99/58658 (reivindicación 13, Figura 16); WO92/07574 (Figura 1); US5644033; Ha *et al* (1992) J. Immunol. 148(5):1526-1531; Müller *et al* (1992) Eur. J. Immunol. 22:1621-1625; Hashimoto *et al* (1994) Immunogenetics 40(4):287-295; Preud'homme *et al* (1992) Clin. Exp. Immunol. 90(1):141-146; Yu *et al* (1992) J. Immunol. 148(2) 633-637; Sakaguchi *et al* (1988) EMBO J. 7(11):3457-3464

25 **(29)** CXCR5 (receptor de linfoma de Burkitt 1, un receptor acoplado a proteína G que se activa mediante la quimiocina CXCL13, funciona en la migración de linfocitos y defensa humoral, tiene una función importante en la infección por VIH-2 y quizás en el desarrollo del SIDA, linfoma, mieloma y leucemia); 372 aa, pl: 8.54 PM: 41959 TM: 7 [P] cromosoma del gen: 11q23.3,

30 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001716

Versión de Genbank n.º NM_001716.4 GI:342307092

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:49 PM

35

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001707

Versión de Genbank n.º NP_001707.1 GI:4502415

40

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:49 PM

Referencias cruzadas

45 WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Ejemplo 2); US6555339 (Ejemplo 2); WO2002/61087 (Figura 1); WO2001/57188 (reivindicación 20, página 269); WO2001/72830 (páginas 12-13); WO2000/22129 (Ejemplo 1, páginas 152-153, Ejemplo 2, páginas 254-256); WO99/28468 (reivindicación 1, página 38); US5440021 (Ejemplo 2, col 49-52); WO94/28931 (páginas 56-58); WO92/17497 (reivindicación 7, Figura 5); Dobner *et al* (1992) Eur. J. Immunol. 22:2795-2799; Barella *et al* (1995) Biochem. J. 309:773-779

50 **(30)** HLA-DOB (Subunidad beta de la molécula MHC clase II (antígeno Ia) que se une a péptidos y los presenta a linfocitos T CD4+) 273 aa, pl: 6.56, PM: 30820.TM: 1 [P] Cromosoma del gen: 6p21.3)

Nucleótido

55 Acceso a GenBank n.º NM_002120

Versión de Genbank n.º NM_002120.3 GI:118402587

Fecha de actualización del registro en Genbank: 8 de septiembre de 2012, 04:46 PM

60

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_002111

Versión de Genbank n.º NP_002111.1 GI:4504403

Fecha de actualización del registro en Genbank: 8 de septiembre de 2012, 04:46 PM

65

Referencias cruzadas

Tonnelle *et al* (1985) EMBO J. 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) Immunogenetics 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) J. Mol. Biol. 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899- 16903; Serenius *et al* (1987) J. Biol. Chem. 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) J. Mol. Biol. 255:1-13; Naruse *et al* (2002) Tissue Antigens 59:512-519; WO99/58658 (reivindicación 13, Figura 15); US6153408 (Col 35-38); US5976551 (col 168-170); US6011146 (col 145-146); Kasahara *et al* (1989) Immunogenetics 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) J. Biol. Chem. 260(26):14111-14119

(31) *P2X5 (Canal iónico 5 controlado por el ligando P2X del receptor purinérgico, un canal iónico controlado por ATP extracelular, puede estar involucrado en la transmisión sináptica y la neurogénesis, su deficiencia puede contribuir con la patofisiología de la inestabilidad del detrusor idiopático 7.63, PM: 47206 TM: 1 [P] cromosoma del gen: 17p13.3).*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_002561
Versión de Genbank n.º NM_002561.3 GI:325197202
Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:41 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_002552
Versión de Genbank n.º NP_002552.2 GI:28416933
Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:41 AM

Referencias cruzadas

Le *et al* (1997) FEBS Lett. 418(1-2):195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (reivindicación 10); Touchman *et al* (2000) Genome Res. 10:165-173; WO2002/22660 (reivindicación 20); WO2003/093444 (reivindicación 1); WO2003/087768 (reivindicación 1); WO2003/029277 (página 82)

(32) *CD72 (antígeno CD72 de diferenciación de linfocitos B, Lyb-2); 359 aa, pl: 8.66, PM: 40225, TM: 1 5 [P] cromosoma del gen: 9p13.3).*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001782
Versión de Genbank n.º NM_001782.2 GI:194018444
Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:43 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001773
Versión de Genbank n.º NP_001773.1 GI:4502683
Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 01:43 PM

Referencias cruzadas

WO2004042346 (reivindicación 65); WO2003/026493 (páginas 51-52, 57-58); WO2000/75655 (páginas 105-106); Von Hoegen *et al* (1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903.

(33) *LY64 (antígeno 64 de linfocitos (RP105), proteína de membrana tipo I de la familia de repeticiones ricas en leucina (LRR), regula la activación de los linfocitos B y la apoptosis, la pérdida de función se asocia a un aumento de actividad de enfermedad en pacientes con lupus sistémico eritematoso); 661 aa, pl: 6.20, PM: 74147 TM: 1 [P] cromosoma del gen: 5q12).*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_005582
Versión de Genbank n.º NM_005582.2 GI:167555126
Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:50 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_005573
Versión de Genbank n.º NP_005573.2 GI:167555127
Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:50 PM

Referencias cruzadas

US2002/193567; WO97/07198 (reivindicación 11, páginas 39-42); Miura *et al* (1996) *Genomics* 38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (reivindicación 8, páginas 57-61); WO2000/12130 (páginas 24-26).

(34) *FcRH1 (proteína similar al receptor de Fc 1, un receptor putativo para el dominio Fc de inmunoglobulina que contiene dominios ITAM y similares a Ig tipo C2, que puede tener una función importante en la diferenciación de linfocitos B); 429 aa, pl: 5.28, PM: 46925 TM: 1 [P] cromosoma del gen: 1q21-1q22)*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_052938
Versión de Genbank n.º NM_052938.4 GI:226958543
Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:43 PM PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_443170
Versión de Genbank n.º NP_443170.1 GI:16418419
Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de septiembre de 2012, 01:43 PM PM

Referencias cruzadas

WO2003/077836; WO2001/38490 (reivindicación 6, Figura 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (reivindicación 8); EP1347046 (reivindicación 1); WO2003/089624 (reivindicación 7).

(35) *IRTA2 (Asociada a la translocación del receptor de la superfamilia de inmunoglobulinas 2, un inmunorreceptor putativo con posibles funciones en el desarrollo de linfocitos B y la linfomagnesis; la desregulación del gen mediante traslocación se produce en algunas neoplasias malignas de linfocitos B); 977 aa, pl: 6.88, PM: 106468, TM: 1 [P] cromosoma del gen: 1q21)*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AF343662
Versión de Genbank n.º AF343662.1 GI:13591709
Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:16 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAK31325
Versión de Genbank n.º AAK31325.1 GI:13591710
Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:16 AM

Referencias cruzadas

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Ratón: AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571.1; WO2003/024392 (reivindicación 2, Figura 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (reivindicación 3, Figura 18B-1-18B-2).

(36) *TENB2 (TMEFF2, tomorregulina, TPEF, HPP1, TR, proteoglicano putativo de transmembrana, relacionado con la familia de EGF/herregulina de los factores de crecimiento y folistatina); 374 aa)*

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º AF179274
Versión de Genbank n.º AF179274.2 GI:12280939
Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:05 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAD55776
Versión de Genbank n.º AAD55776.2 GI:12280940

Fecha de actualización del registro en Genbank: 11 de marzo de 2010 01:05 AM

Referencias cruzadas

- 5 Acceso a NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; NCBI Gen: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (páginas 69-70); WO2002/30268 (página 329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) Genomics 67:146-152; Uchida *et al* (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602; Liang *et al* (2000) Cancer Res. 60:4907-12; Glynne-Jones *et al* (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2):178-84.

(37) PSMA – FOLH1 (Folato hidrolasa (antígeno de membrana específico de la próstata) 1)

Nucleótido

- 15 Acceso a GenBank n.º M99487
Versión de Genbank n.º M99487.1 GI:190663
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Polipéptido

- 20 Acceso a GenBank n.º AAA60209
Versión de Genbank n.º AAA60209.1 GI:190664
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Referencias cruzadas

Israeli R.S., *et al* Cancer Res. 53 (2), 227-230 (1993)

Otra información

- 30 Símbolo oficial: FOLH1
Otros alias: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdasa, PSM, PSMA, mGCP
Otras denominaciones: dipeptidasa ácida enlazada a alfa N-acetilada 1; dipeptidasa ácida enlazada a alfa-N-acetilada I; NAALADasa I; proteína 27 del gen de inhibición del crecimiento celular; folilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa; glutamato carboxilasa II; glutamato carboxipeptidasa 2; glutamato carboxipeptidasa II; glutamato carboxipeptidasa de membrana; antígeno de membrana específico de la próstata variante F; pteroilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa

ANTICUERPOS

- 40 US 7.666.425:
Anticuerpos producidos por hibridomas con las siguientes referencias de ATCC: acceso a ATCC n.º HB-12101, acceso a ATCC n.º HB-12109, acceso a ATCC n.º HB-12127 y acceso a ATCC n.º HB-12126.
- 45 Proscan: un anticuerpo monoclonal que selecciona del grupo que consiste en 8H12, 3E11, 17G1, 29B4, 30C1 y 20F2 (US 7,811,564; Moffett S., *et al* Hybridoma (Larchmt). diciembre de 2007; 26(6): 363-72).
- 50 Cytogen: anticuerpos monoclonales 7E11-C5 (acceso a ATCC n.º HB 10494) y 9H10-A4 (acceso a ATCC n.º HB11430) – US 5.763.202
- GlycoMimetics: NUH2 - acceso a ATCC n.º HB 9762 (US 7.135.301)
- 55 Human Genome Science: HPRAJ70 - acceso a ATCC n.º 97131 (US 6.824.993); secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc (HPRAJ70) depositado como depósito del Colección de Cultivos Tipo de Estados Unidos ("ATCC") n.º 97131

Medarex: anticuerpos anti-PSMA que carecen de residuos de fucosilo - US 7.875.278

- 60 Los anticuerpos anti-PSMA de ratón incluyen 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9, y anticuerpos monoclonales. Los hibridomas que secretan 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6 o 4C8B9 se han depositado públicamente y se describen en la patente estadounidense n.º 6,159,508. Lo hibridomas importantes se han depositado públicamente y se describen en la patente estadounidense n.º 6,107,090. Asimismo, los anticuerpos anti-PSMA humanizados, que incluyen una versión humanizada de J591, se describen más detalladamente en la publicación del PCT WO 02/098897.

Otros anticuerpos anti-PSMA humano se han descrito en la técnica, tales como mAb 107-1A4 (Wang, S. *et al.* (2001) Int. J. Cancer 92:871-876) y mAb 2C9 (Kato, K. *et al.* (2003) Int. J. Urol. 10:439-444).

5 Los ejemplos de anticuerpos monoclonales anti-PSMA humano incluyen anticuerpos 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3, aislados y caracterizados estructuralmente como los originalmente descritos en las publicaciones del PCT WO 01/09192 y WO 03/064606 y en la solicitud provisional estadounidense n.º 60/654,125, titulada "Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)", presentada el 18 de febrero de 2005. Las secuencias de aminoácidos V.sub.H de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3 se muestran en las SEQ ID NO: 1-9, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos V.sub.L de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3 se muestran en las SEQ ID NO: 10-18, respectivamente. Otros anticuerpos anti-PSMA humanos incluyen los anticuerpos descritos en la publicación del PCT WO 03/034903 y la solicitud estadounidense n.º 2004/0033229.

15 NW Biotherapeutics: Una línea celular de hibridoma que se selecciona del grupo que consiste en 3F5.4G6 con acceso a ATCC número HB12060, 3D7-1.I. con acceso a ATCC número HB12309, 4E10-1.14 con acceso a ATCC número HB12310, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) y 3G6 (ATCC HB12485) – véase US 6.150.508

20 PSMA Development Company / Progenics / Cytogen – Seattle Genetics: mAb 3.9, producido mediante el hibridoma depositado con el acceso a ATCC n.º PTA-3258 o mAb 10.3, producido mediante el hibridoma depositado con el acceso a ATCC n.º PTA-3347 - US 7.850.971

25 PSMA Development Company– Composiciones de anticuerpos de PSMA (US 20080286284, Tabla 1)
Esta solicitud es una división de la solicitud de patente estadounidense serie n.º 10/395,894, presentada el 21 de marzo de 2003 (US 7.850.971)

University Hospital Freiburg, Germany - mAbs 3/A12, 3/E7, y 3/F11 (Wolf P., *et al* Prostate. 2010 Apr; 70(5):562-9.

30 **(38) SST (Receptor de somatostatina; cabe destacar que hay 5 subtipos)**

(38.1) SSTR2 (Receptor de somatostatina 2)

35 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001050

Versión de Genbank n.º NM_001050.2 GI:44890054

Fecha de actualización del registro en Genbank: 19 de agosto de 2012 01:37 PM

40

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001041

Versión de Genbank n.º NP_001041.1 GI:4557859

45 Fecha de actualización del registro en Genbank: 19 de agosto de 2012 01:37 PM

Referencias cruzadas

50 Yamada Y., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., *et al* Ann Oncol. dic 2006;17(12):1733-42

Otra información

Símbolo oficial: SSTR2

55 Otras denominaciones: SRIF-1; SS2R; receptor de somatostatina tipo 2

(38.2) SSTR5 (receptor de somatostatina 5)

Nucleótido

60

Acceso a GenBank n.º D16827

Versión de Genbank n.º D16827.1 GI:487683

Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de agosto de 2006 12:45 PM

65 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º BAA04107
 Versión de Genbank n.º BAA04107.1 GI:487684
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 1 de agosto de 2006 12:45 PM

5 Referencias cruzadas

Yamada, Y., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 195 (2), 844-852 (1993)

Otra información

10 Símbolo oficial: SSTR5
 Otros alias: SS-5-R
 Otras denominaciones: Receptor de somatostatina subtipo 5; receptor de somatostatina tipo 5

15 (38.3) SSTR1
 (38.4) SSTR3
 (38.5) SSTR4

AvB6 – Ambas subunidades (39+40)

20 **(39) ITGAV** (*Integrina, alfa V*;

Nucleótido

25 Acceso a GenBank n.º M14648 J02826 M18365
 Versión de Genbank n.º M14648.1 GI:340306
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:56 AM

Polipéptido

30 Acceso a GenBank n.º AAA36808
 Versión de Genbank n.º AAA36808.1 GI:340307
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:56 AM

35 Referencias cruzadas

Suzuki S., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. EUA. 83 (22), 8614-8618 (1986)

Otra información

40 Símbolo oficial: ITGAV
 Otros alias: CD51, MSK8, VNRA, VTNR
 Otras denominaciones: antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal L230; integrina alfa-V; integrina alfaVbeta3; integrina alfa V (receptor de vitronectina, polipéptido alfa, antígeno CD51); receptor de vitronectina subunidad alfa

(40) ITGB6 (*Integrina, beta 6*)

Nucleótido

50 Acceso a GenBank n.º NM_000888
 Versión de Genbank n.º NM_000888.3 GI:9966771
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:46 AM

55 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_000879
 Versión de Genbank n.º NP_000879.2 GI:9625002
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 27 de junio de 2012 12:46 AM

60 Referencias cruzadas

Sheppard D.J., *et al* Biol. Chem. 265 (20), 11502-11507 (1990)

65 Otra información

Símbolo oficial: ITGB6

Otras denominaciones: integrina beta 6

ANTICUERPOS

5 Biogen: US 7,943,742 - Los clones de hibridoma 6.3G9 y 6.8G6 se depositaron con números de acceso a ATCC PTA-3649 y -3645, respectivamente.

10 Biogen: US 7,465,449 - En algunas modalidades, el anticuerpo comprende las mismas secuencias de polipéptidos de cadena ligera y pesada producidas por el hibridoma 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5, o 7.1C5.

15 Centocor (J&J): US 7,550,142; US 7.163.681
Por ejemplo, en US 7.550.142 - un anticuerpo con regiones variables de cadena ligera humana y cadena pesada humana que comprenden las secuencias de aminoácidos que se muestran en la SEQ ID NO: 7 y en la SEQ ID NO: 8.

Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., *et al* Cancer Res April 15, 2012; 72(8 Suplemento): 4630)

20 **(41) CEACAM5 (Molécula de adhesión celular 5 relacionada con antígeno carcinoembrionario)**

Nucleótido

25 Acceso a GenBank n.º M17303
Versión de Genbank n.º M17303.1 GI:178676
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

Polipéptido

30 Acceso a GenBank n.º AAB59513
Versión de Genbank n.º AAB59513.1 GI:178677
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 AM

Referencias cruzadas

35 Beauchemin N., *et al* Mol. Cell. Biol. 7 (9), 3221-3230 (1987)

Otra información

40 Símbolo oficial: CEACAM5
Otros alias: CD66e, CEA
Otras denominaciones antígeno de meconio 100

ANTICUERPOS

45 AstraZeneca-MedImmune: US 20100330103; US20080057063;
US20020142359

50 -por ejemplo, un anticuerpo con regiones determinantes de complementariedad (CDR) con las siguientes secuencias: cadena pesada; CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDT E YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; y cadena ligera CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.
-Hibridoma 806.077 depositado como depósito de la Colección europea de cultivos celulares (ECACC) n.º 96022936.

55 Research Corporation Technologies, Inc.: US 5.047.507

Bayer Corporation: US 6.013.772

BioAlliance: US 7.982.017; US 7.674.605

60 •US 7.674.605

65 -un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de cadena pesada de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.
-un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de cadena pesada de la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO:5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6.

Celltech Therapeutics Limited: US5.877.293

The Dow Chemical Company: US5.472.693; US6.417.337; US6.333.405

US5.472.693 – por ejemplo. ATCC n.º CRL-11215

US6.417.337 – por ejemplo. ATCC CRL-12208

US6.333.405 – por ejemplo. ATCC CRL-12208

Immunomedics, Inc: US7.534.431; US7.230.084; US7.300.644; US6.730.300;

US20110189085

- un anticuerpo con CDR de la región variable de cadena ligera comprende: CDR1 comprende KASQDVGTSVA (SEQ ID NO: 20); CDR2 comprende WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); y CDR3 comprende QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);

y las CDR de la región variable de cadena pesada de dicho anticuerpo anti-CEA comprende: CDR1 comprende TYWMS (SEQ ID NO: 23); CDR2 comprende EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); y CDR3 comprende LYFGFPWFAY (SEQ ID NO: 25).

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653;

US20090185974; US20080069775.

(42) MET (*met proto-oncogen; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos*)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º M35073

Versión de Genbank n.º M35073.1 GI:187553

Fecha de actualización del registro en Genbank: 6 de marzo de 2012 11:12 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA59589

Versión de Genbank n.º AAA59589.1 GI:553531

Fecha de actualización del registro en Genbank: 6 de marzo de 2012 11:12 AM

Referencias cruzadas

Dean M., *et al* Nature 318 (6044), 385-388 (1985)

Otra información

Símbolo oficial: MET

Otros alias: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

Otras denominaciones: receptor de HGF; receptor de HGF/SF; receptor de SF; factor de crecimiento de hepatocitos; tirosina cinasa de met proto-oncogén; c-met proto-oncogén; cinasa Met del receptor del factor de dispersión

ANTICUERPOS

Abgenix/Pfizer: US20100040629

por ejemplo, el anticuerpo producido mediante hibridoma 13.3.2 con el número de acceso a la Colección de cultivos tipo de Estados Unidos (ATCC) PTA-5026; el anticuerpo producido mediante hibridoma 9.1.2 con el número de acceso a ATCC PTA-5027; el anticuerpo producido mediante hibridoma 8.70.2 con el número de acceso a PTA-5028; o el anticuerpo producido mediante hibridoma 6.90.3 con el número de acceso a PTA-5029.

Amgen/Pfizer: US20050054019

por ejemplo, un anticuerpo que comprende una cadena pesada con las secuencias de aminoácidos que se indican en la SEQ ID NO: 2 donde X2 es glutamato y X4 es serina y una cadena ligera con las secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 4 donde X8 es alanina, sin las secuencias de señal; un anticuerpo que comprende una cadena pesada con las secuencias de aminoácidos que se indican en la SEQ ID NO: 6 y una cadena ligera con la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 8, sin las secuencias de señal; un anticuerpo que comprende una cadena pesada con la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 10 y una

cadena ligera con la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 12, sin las secuencias de señal; o un anticuerpo que comprende una cadena pesada con las secuencias de aminoácidos que se indican en la SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera con la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 16, sin las secuencias de señal.

Agouron Pharmaceuticals (Actualmente Pfizer): US20060035907

Eli Lilly: US20100129369

Genentech: US5,686,292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520, US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431

US 5.686.292 – por ejemplo, ATCC HB-11894 y ATCC HB-11895

US 20100016241 – por ejemplo, ATCC HB-11894 (hibridoma 1A3.3.13) o HB-11895 (hibridoma 5D5.11.6)

National Defense Medical Center, Taiwán: Lu RM., *et al* Biomaterials. abril de 2011;32(12):3265-74.

Novartis: US20090175860

- por ejemplo, un anticuerpo las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada 4687, donde las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena pesada 4687 son los residuos 26-35, 50-65, y 98-102, respectivamente, de la SEQ ID NO: 58; y las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera 5097, donde las secuencia de CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera 5097 don los residuos 24-39,55-61, y 94-100 de la SEQ ID NO: 37.

Pharmacia Corporation: US20040166544

Pierre Fabre: US20110239316, US20110097262, US20100115639

Sumsung: US 20110129481 – por ejemplo, un anticuerpo monoclonal producido a partir de una célula de hibridoma con número de acceso KCLRF-BP-00219 o número de acceso KCLRF-BP-00223.

Samsung: US 20110104176 – por ejemplo, un anticuerpo producido a partir de una célula de hibridoma con número de acceso: KCLRF-BP-00220.

University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., *et al* J Biol Chem. 2010 Nov 12;285(46):36149-57

Van Andel Research Institute: Jiao Y., *et al* Mol Biotechnol. 2005 Sep;31(1):41-54.

(43) MUC1 (Mucina 1, asociada a la superficie celular)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º J05581

Versión de Genbank n.º J05581.1 GI:188869

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA59876

Versión de Genbank n.º AAA59876.1 GI:188870

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:48 AM

Referencias cruzadas

Gendler S.J., *et al* J. Biol. Chem. 265 (25), 15286-15293 (1990)

Otra información

Símbolo oficial: MUC1

Otros alias: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM

Otras denominaciones: antígeno DF3; antígeno H23; antígeno asociado al carcinoma de mama DF3; mucina asociada al carcinoma; episialina; krebs von den Lungen-6; mucina 1, transmembrana; mucina-1; mucina urinaria de reacción con cacahuete; mucina epitelial polimórfica; mucina epitelial asociada a tumores; antígeno de la membrana epitelial asociado a tumores; mucina asociada a tumores

ANTICUERPOS

AltaRex- Quest Pharma Tech: US 6.716.966 – por ejemplo, un anticuerpo Alt-1 producido mediante el hibridoma ATCC n.º PTA-975.

AltaRex- Quest Pharma Tech: US7.147.850

CRT: 5E5 - Sorensen AL., *et al* Glycobiology vol. 16 no. 2 pp. 96–107, 2006; HMFG2 – Burchell J., *et al* Cancer Res., 47, 5476–5482 (1987); véase WO2015/159076

Glycotope GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (Sitio web: <http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex>)

Immunogen: US7,202,346

-por ejemplo, el anticuerpo MJ-170: línea celular de hibridoma MJ-170 acceso a ATCC n.º PTA-5286; anticuerpo monoclonal MJ-171: línea celular de hibridoma MJ-171 acceso a ATCC n.º PTA-5287; anticuerpo monoclonal MJ-172: línea celular de hibridoma MJ-172 acceso a ATCC n.º PTA-5288; o anticuerpo monoclonal MJ-173: línea celular de hibridoma MJ-173 acceso a ATCC n.º PTA-5302

Immunomedics: US 6,653,104

Ramot Tel Aviv Uni: US7,897,351

Regents Uni. CA: US 7.183.388; US20040005647; US20030077676.

Roche GlycArt: US8,021,856

Russian National Cancer Research Center: Imuteran- Ivanov PK., *et al* Biotechnol J. 2007 Jul;2(7):863-70

Technische Univ Braunschweig: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., *et al* PLoS One. 14 de enero de 2011; 6(1) :e15921

(44) CA9 (anhidrasa carbónica IX)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º X66839

Versión de Genbank n.º X66839.1 GI:1000701

Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de febrero de 2011 10:15 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CAA47315

Versión de Genbank n.º CAA47315.1 GI:1000702

Fecha de actualización del registro en Genbank: 2 de febrero de 2011 10:15 AM

Referencias cruzadas

Pastorek J., *et al* Oncogene 9 (10), 2877-2888 (1994)

Otra información

Símbolo oficial: CA9

Otros alias: CAIX, MN

Otras denominaciones: CA-IX; P54/58N; antígeno G250 asociado a RCC; proteína G250 asociada a RCC; carbonato deshidratasa IX; anhidrasa carbónica 9; deshidratasa carbónica; antígeno de membrana MN; pMW1; antígeno G250 asociado a carcinoma de células renales

ANTICUERPOS

Abgenix/Amgen: US20040018198

Affibody: Moléculas de affibody anti-CAIX (<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

Bayer: US7.462.696

Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb – Petrus HM., *et al* Mol Cancer Ther. 2012 Feb;11(2):340-9

Harvard Medical School: Anticuerpos G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 y G125. Xu C., *et al* PloS One. 2010 Mar 10;5(3):e9625

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) – US5,955,075

-por ejemplo, M75- acceso a ATCC n.º HB 11128 o MN12 – acceso a ATCC n.º HB 11647

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: US7.816.493

-por ejemplo, el anticuerpo monoclonal M75 que se secreta a partir del hibridoma VU-M75, que se depositó en la Colección de cultivos tipo de Estados Unidos con el n.º de ATCC HB 11128; o el anticuerpo monoclonal V/10 que se secreta a partir del hibridoma V/10-VU, que se depositó en International Depository Authority de Belgian Coordinated Collection of Microorganisms (BCCM) en Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP) en Univeriteit Gent in Gent, Bélgica, con acceso n.º LMBP 6009CB.

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623

Novartis: US20090252738

Wilex: US7.691.375 – por ejemplo, el anticuerpo producido a partir de la línea celular de hibridoma DSM ASC 2526.

Wilex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., *et al* Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor: US20090162382

(45) EGFRvIII (Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), variante 3 de transcripción,

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_201283

Versión de Genbank n.º NM_201283.1 GI:41327733

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_958440

Versión de Genbank n.º NP_958440.1 GI:41327734

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

Referencias cruzadas

Batra SK., *et al* Cell Growth Differ 1995;6:1251–1259.

ANTICUERPOS:

US7.628.986 y US7.736.644 (Amgen)

Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 142 y variantes, y una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 144 y variantes.

US20100111979 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende:

CDR1 que consiste en una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos para la región CDR1 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), y 333 (SEQ ID NO: 17);

CDR2 que consiste en una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos para la región CDR2 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), y 333 (SEQ ID NO: 17); y

CDR3 que consiste en una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de

aminoácidos para la región CDR3 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), y 333 (SEQ ID NO: 17).

5 US20090240038 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo con al menos uno de los polipéptido de cadena ligera o pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 y cualquier combinación de estas.

10

US20090175887 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo con una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que se selecciona del grupo que consiste en la secuencia de aminoácidos de cadena pesada del anticuerpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), y 333 (SEQ ID NO: 17).

15

US20090156790 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo con un polipéptido de cadena pesada y un polipéptido de cadena ligera, donde al menos uno de los polipéptidos de cadena ligera o pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 y cualquier combinación de estas.

20

25 US20090155282, US20050059087 y US20050053608 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo con una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que se selecciona del grupo que consiste en la secuencia de aminoácidos de cadena pesada del anticuerpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), y 333 (SEQ ID NO: 17).

30

MR1-1 (US7.129.332; Duke)

Por ejemplo, una variante de anticuerpo con la secuencia de la SEQ ID NO.18 con las sustituciones S98P-T99Y en CDR3 VH, y F92W en CDR3 VL.

35

L8A4, H10, Y10 (Wikstrand C.J., *et al* Cancer Res. 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)

US20090311803 (Harvard University)

Por ejemplo, la SEQ ID NO:9 para la región variable de cadena pesada del anticuerpo, y la SEQ ID NO: 3 para las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena ligera

40

US20070274991 (EMD72000, también conocido como matuzumab; Harvard University)

Por ejemplo, las SEQ ID NO: 3 y 9 para la cadena ligera y la cadena pesada, respectivamente

45

US6.129.915 (Schering)

Por ejemplo, las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

mAb CH12 - Wang H., *et al* FASEB J. 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).

50

RAbDMvIII - Gupta P., *et al* BMC Biotechnol. 2010 Oct 7;10:72 (Stanford University Medical Center).

mAb Ua30 - Ohman L., *et al* Tumour Biol. 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Uppsala University).

55

Han DG., *et al* Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010 Jan;30(1):25-9 (Xi'an Jiaotong University).

(46) CD33 (molécula CD33)

Nucleótido

60

Acceso a GenBank n.º M_23197

Versión de Genbank n.º NM_23197.1 GI:180097

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 a. m. AM

Polipéptido

65

Acceso a GenBank n.º AAA51948

Versión de Genbank n.º AAA51948.1 GI:188098

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 a. m. AM

Referencias cruzadas

- 5 Simmons D., *et al* J. Immunol. 141 (8), 2797-2800 (1988)

Otra información

- 10 Símbolo oficial: CD33
Otros alias: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67
Otras denominaciones: antígeno CD33 (gp67); gp67; antígeno CD33 de la superficie de células mieloides; lectina 3 similar a Ig que se une a ácido siálico; lectina similar a Ig que se une a ácido siálico

15 **ANTICUERPOS**

- H195 (Lintuzumab)- Raza A., *et al* Leuk Lymphoma. 2009 Ago;50(8):1336-44; US6,759,045 (Seattle Genetics/Immunomedics)
- 20 mAb OKT9: Sutherland, D.R. *et al*. Proc Natl Acad Sci USA 78(7): 4515-4519 1981, Schneider, C., *et al* J Biol Chem 257, 8516-8522 (1982)
- mAb E6: Hoogenboom, H.R., *et al* J Immunol 144, 3211-3217 (1990)
- 25 US6.590.088 (Human Genome Sciences)
Por ejemplo, las SEQ ID NO: 1 y 2 acceso a ATCC n.º 97521
- US7.557.189 (Immunogen)
Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de este que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las tres CDR con las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:1-3 y una región variable de cadena ligera que comprende las tres CDR con las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:4-6.
- 30

(47) CD19 (molécula CD19)

35 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_001178098
Versión de Genbank n.º NM_001178098.1 GI:296010920
Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de septiembre de 2012 12:43 AM

40

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_001171569
Versión de Genbank n.º NP_001171569.1 GI:296010921
Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de septiembre de 2012 12:43 AM

45

Referencias cruzadas

- 50 Tedder TF., *et al* J. Immunol. 143 (2): 712-7 (1989)

Otra información

- Símbolo oficial: CD19
Otros alias: B4, CVID3
- 55 Otras denominaciones: Antígeno de linfocitos B CD19; antígeno B4 de superficie de linfocitos B; antígeno de superficie de linfocitos T Leu-12; antígeno de diferenciación CD19

ANTICUERPOS

- 60 Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., *et al* Clin Cancer Res. 2009 Jun 15;15(12):4038-45.
- 4G7: Kügler M., *et al* Protein Eng Des Sel. 2009 Mar;22(3):135-47
Por ejemplo, las secuencias en la Figura 3 de Knappik, A. *et al*. J Mol Biol 2000 Feb;296(1):57-86
- 65 AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., *et al* J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct;335(1):213-22

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., *et al* Mol Cancer Ther Noviembre 2011 (Meeting Abstract Supplement) C164

US7.109.304 (Immunomedics)

Por ejemplo, un anticuerpo que comprende la secuencia de hA19Vk (SEQ ID NO:7) y la secuencia de hA19VH (SEQ ID NO:10)

US7.902.338 (Immunomedics)

Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este que comprende las secuencias de CDR de regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 16 (KASQSVDYDGDSYLN); CDR2 de la SEQ ID NO: 17 (DASNLVS); y CDR3 de la SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT) y las secuencias de CDR de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 de la SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDTNNGKFKG) y CDR3 de la SEQ ID NO: 21 (RETTTVGRYYYAMDY) y también comprende un marco de anticuerpo humano (FR) y secuencia de región constante con uno o más residuos de aminoácidos de regiones marco sustituidos a partir de las secuencias de regiones marco correspondientes del anticuerpo murino original, y donde dichos residuos de FR sustituidos comprenden la sustitución de serina por fenilalanina en el residuo de Kabat 91 de la región variable de cadena pesada.

Medarex: MDX-1342 – Cardarelli PM., *et al* Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):257-65.

MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., *et al* Blood. 2009 Abr 16;113(16):3735-43

US7.968.687 (Seattle Genetics)

Un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24.

4G7 chim - Lang P., *et al* Blood. 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tübingen)

Por ejemplo, la figura 6 y la SEQ ID No: 80 de US20120082664

Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., *et al* J Drug Target. 2010 Nov;18(9):675-8

(48) IL2RA (Receptor de interleucina 2, alfa); NCBI Secuencia de referencia: NM_000417.2);

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_000417

Versión de Genbank n.º NM_000417.2 GI:269973860

Fecha de actualización del registro en Genbank: 09 de septiembre de 2012 04:59 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_000408

Versión de Genbank n.º NP_000408.1 GI:4557667

Fecha de actualización del registro en Genbank: 09 de septiembre de 2012 04:59 PM

Referencias cruzadas

Kuziel W.A., *et al* J. Invest. Dermatol. 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

Otra información

Símbolo oficial: IL2RA

Otros alias: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR

Otras denominaciones: subunidad alfa del receptor FIL-2; IL-2-RA; subunidad alfa de IL-2R; IL2-RA; antígeno TAC; subunidad alfa del receptor de interleucina-2; p55

ANTICUERPOS

US6.383.487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

US6.521.230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

Por ejemplo, un anticuerpo que tiene un sitio de unión al antígeno comprende al menos un dominio que comprende CDR1 con la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 7, CDR2 con la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 8 y CDR3 con la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 9, o dichas CDR1, CDR2 y CDR3, tomadas en secuencia como un todo, comprenden una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a las SEQ.

ID. NO: 7, 8 y 9 tomadas en secuencia como un todo.

Daclizumab – Rech A.J., *et al* Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

5 **(49) AXL** (*tirosina cinasa del receptor de AXL*)

Nucleótido

10 Acceso a GenBank n.º M76125
Versión de Genbank n.º M76125.1 GI:292869
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:53 a. m. AM

Polipéptido

15 Acceso a GenBank n.º AAA61243
Versión de Genbank n.º AAA61243.1 GI:29870
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:53 a. m. AM

Referencias cruzadas

20 O'Bryan J.P., *et al* Mol. Cell. Biol. 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., *et al* J. Immunol. 148 (2), 590-596 (1992)

Otra información

25 Símbolo oficial: AXL
Otros alias: JTK11, UFO
Otras denominaciones: oncogén de AXL; gen/secuencia de transformación de AXL; oncogén AXL; receptor UFO de proteína tirosina cinasa

30 **ANTICUERPOS**

YW327.6S2 - Ye X., *et al* Oncogene. 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

35 **(50) CD30 - TNFRSF8** (*Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 8*)

Nucleótido

40 Acceso a GenBank n.º M83554
Versión de Genbank n.º M83554.1 GI:180095
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:53 a. m. AM

Polipéptido

45 Acceso a GenBank n.º AAA51947
Versión de Genbank n.º AAA51947.1 GI:180096
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:53 a. m. AM

50 Referencias cruzadas

Durkop H., *et al* Cell 68 (3), 421-427 (1992)

Otra información

55 Símbolo oficial: TNFRSF8
Otros alias: CD30, D1S166E, Ki-1
Otras denominaciones: receptor de CD30L; antígeno Ki-1; receptor de citocina CD30; antígeno de activación de linfocitos CD30; miembro 8 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral

60 **(51) BCMA** (*antígeno de maduración de linfocitos B*) - **TNFRSF17** (*superfamilia de receptores de necrosis tumoral, miembro 17*)

Nucleótido

65 Acceso a GenBank n.º Z29574

Versión de Genbank n.º Z29574.1 GI:471244

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:40 AM

Polipéptido

5

Acceso a GenBank n.º CAA82690

Versión de Genbank n.º CAA82690.1 GI:471245

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:40 AM

10 Referencias cruzadas

Laabi Y., *et al* Nucleic Acids Res. 22 (7), 1147-1154 (1994)

Otra información

15

Símbolo oficial: TNFRSF17

Otros alias: BCM, BCMA, CD269

Otras denominaciones: antígeno de maduración de linfocitos B; factor de maduración de linfocitos B; proteína de maduración de linfocitos B; miembro 17 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral

20

(52) *CT Ags – CTA (Antígenos de cáncer de testículos)*

Referencias cruzadas

25 Fratta E., *et al*. Mol Oncol. 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., *et al* Am J Blood Res. 2012;2(1):29-35.

(53) *CD174 (Lewis Y) - FUT3 (fucosiltransferasa 3 (galactosida 3(4)-L-fucosiltransferasa, grupo sanguíneo de Lewis)*

Nucleótido

30

Acceso a GenBank n.º NM000149

Versión de Genbank n.º NM000149.3 GI:148277008

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 04:49 PM

35 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_000140

Versión de Genbank n.º NP_000140.1 GI:4503809

Fecha de actualización del registro en Genbank: 26 de junio de 2012 04:49 PM

40

Referencias cruzadas

Kukowska-Latallo, J.F., *et al* Genes Dev. 4 (8), 1288-1303 (1990)

45 Otra información

Símbolo oficial: FUT3

Otros alias: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les

Otras denominaciones: Lewis FT; alfa-(1,3/1,4)-fucosiltransferasa; alfa-fucosiltransferasa del grupo sanguíneo de Lewis; fucosiltransferasa III; galactosida 3(4)-L-fucosiltransferasa

50

(54) *CLEC14A (familia de dominio de lectina tipo C 14, miembro A; acceso a Genbank n.º NM175060)*

Nucleótido

55

Acceso a GenBank n.º NM175060

Versión de Genbank n.º NM175060.2 GI:371123930

Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de abril de 2012 03:34 PM

60 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_778230

Versión de Genbank n.º NP_778230.1 GI:28269707

Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de abril de 2012 03:34 PM

65

Otra información

Símbolo oficial: CLEC14A

Otros alias: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

Otras denominaciones: miembro A de la familia de dominio de lectina tipo C 14; CLECT y proteína que contiene dominio similar a EGF; receptor del factor de crecimiento epidérmico 5

(55) GRP78 – HSPA5 (*proteína 5 de choque térmico de 70kDa (proteína regulada por glucosa, 78kDa)*)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM005347

Versión de Genbank n.º NM005347.4 GI:305855105

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:42 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_005338

Versión de Genbank n.º NP_005338.1 GI:16507237

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:42 PM

Referencias cruzadas

Ting J., *et al* DNA 7 (4), 275-286 (1988)

Otra información

Símbolo oficial: HSPA5

Otros alias: BIP, GRP78, MIF2

Otras denominaciones: proteína regulada por glucosa de 78 kDa; proteína grp78 de unión a Ca(2+) del lumen del retículo endoplasmático; proteína de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina

(56) CD70 (*molécula CD70*) L08096

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º L08096

Versión de Genbank n.º L08096.1 GI:307127

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:54 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA36175

Versión de Genbank n.º AAA36175.1 GI:307128

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:54 AM

Referencias cruzadas

Goodwin R.G., *et al* Cell 73 (3), 447-456 (1993)

Otra información

Símbolo oficial: CD70

Otros alias: CD27L, CD27LG, TNFSF7

Otras denominaciones: ligando CD27; CD27-L; antígeno CD70; antígeno Ki-24; antígeno superficial CD70; superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligando), miembro 7; miembro 7 de la superfamilia de factores de necrosis tumoral

ANTICUERPOS

MDX-1411 contra CD70 (Medarex)

h1F6 (Ofiazoglu, E., *et al*, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)

Por ejemplo, véase US20060083736 SEQ ID NO: 1, 2, 11 y 12 y la Figura 1.

(57) Stem Cell specific antigens. Por ejemplo:

- 5T4 (véase la entrada (63) a continuación)
- CD25 (véase la entrada (48) anterior)
- CD32

5 ◦ Polipéptido

- Acceso a GenBank n.º ABK42161
- Versión de Genbank n.º ABK42161.1 GI:117616286
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 25 de julio de 2007 03:00 PM

10 • LGR5/GPR49

◦ Nucleótido

- 15 ▪ Acceso a GenBank n.º NM_003667
- Versión de Genbank n.º NM_003667.2 GI:24475886
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 03:38 PM

◦ Polipéptido

- 20 ▪ Acceso a GenBank n.º NP_003658
- Versión de Genbank n.º NP_003658.1 GI:4504379
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 03:38 PM

25 • Prominina/CD133

◦ Nucleótido

- 30 ▪ Acceso a GenBank n.º NM_006017
- Versión de Genbank n.º NM_006017.2 GI:224994187
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

◦ Polipéptido

- 35 ▪ Acceso a GenBank n.º NP_006008
- Versión de Genbank n.º NP_006008.1 GI:5174387
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

(58) ASG-5

40 Referencias cruzadas

(Smith L.M., et. ál *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #2590); Gudas J.M., et. ál. *AACR 2010 Annual Meeting* (resumen #4393)

45 *ANTICUERPOS*

Anticuerpo anti-AGS-5: M6.131 (Smith, L.M., et. ál *AACR 2010 Annual Meeting* (resumen #2590)

50 **(59) ENPP3 (fosfodiesterasa 3/pirofosfatasa de ectonucleótido)**

Nucleótido

- 55 Acceso a GenBank n.º AF005632
- Versión de Genbank n.º AF005632.2 GI:4432589
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 09:41 PM

Polipéptido

- 60 Acceso a GenBank n.º AAC51813
- Versión de Genbank n.º AAC51813.1 GI:2465540
- Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 09:41 PM

Referencias cruzadas

- 65 Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)

Otra información

Símbolo oficial: ENPP3

Otros alias: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3

Otras denominaciones: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (fosfodiesterasa I/pirofosfatasa de nucleótido 3); dJ914N13.3 (fosfodiesterasa I/pirofosfatasa de nucleótido 3); miembro 3 de la familia de fosfodiesterasa/pirofosfatasa de ectonucleótido; gp130RB13-6; fosfodiesterasa I beta; fosfodiesterasa I/pirofosfatasa de nucleótido 3; fosfodiesterasa-I beta

(60) PRR4 (Rica en prolina 4 (lacrimal))

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_007244

Versión de Genbank n.º NM_007244.2 GI:154448885

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2012 12:39 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_009175

Versión de Genbank n.º NP_009175.2 GI:154448886

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2012 12:39 PM

Referencias cruzadas

Dickinson D.P., *et al* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36 (10), 2020-2031 (1995)

Otra información

Símbolo oficial: PRR4

Otros alias: LPRP, PROL4

Otras denominaciones: proteína lacrimal rica en prolina; proteína rica en prolina asociada al carcinoma nasofaríngeo 4; polipéptido rico en prolina 4; proteína rica en prolina 4

(61) GCC – GUCY2C (guanilato ciclasa 2C (receptor de enterotoxina estable al calor))

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_004963

Versión de Genbank n.º NM_004963.3 GI:222080082

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de septiembre de 2012 01:50 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_004954

Versión de Genbank n.º NP_004954.2 GI:222080083

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de septiembre de 2012 01:50 PM

Referencias cruzadas

De Sauvage F.J., *et al* J. Biol. Chem. 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., *et al* Biochem. Biophys. Res. Commun. 179 (3), 1455-1463 (1991)

Otra información

Símbolo oficial: GUCY2C

Otros alias: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

Otras denominaciones: GC-C; receptor de STA; guanilil ciclasa C; hSTAR; receptor de enterotoxina estable al calor; guanilato ciclasa intestinal

(62) Liv-1 – SLC39A6 (familia portadora de soluto 39 (transportador de zinc), miembro 6)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º U41060

Versión de Genbank n.º U41060.2 GI:12711792

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de noviembre de 2009 04:35 PM

Polipéptido

5

Acceso a GenBank n.º AAA96258

Versión de Genbank n.º AAA96258.2 GI:12711793

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de noviembre de 2009 04:35 PM

10 Referencias cruzadas

Taylor KM., *et al* Biochim Biophys Acta. 2003 Abr 1;1611(1-2):16-30

Otra información

15

Símbolo oficial: SLC39A6

Otros alias: LIV-1

Otras denominaciones: proteína LIV-1, regulada por estrógenos; ZIP-6; proteína LIV-1 regulada por estrógenos; familia portadora de soluto 39 (transportador de iones metálicos), miembro 6; miembro 6 de la familia portadora de soluto 39; transportador de zinc ZIP6; proteína 6 similar a zrt y lrt

20

(63) *5T4, glicoproteína de trofoblastos, TPBG – TPBG (glicoproteína de trofoblastos)*

Nucleótido

25

Acceso a GenBank n.º AJ012159

Versión de Genbank n.º AJ012159.1 GI:3805946

Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de febrero de 2011 10:27 AM

30 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CAA09930

Versión de Genbank n.º CAA09930.1 GI:3805947

Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de febrero de 2011 10:27 AM

35

Referencias cruzadas

King K.W., *et al* Biochim. Biophys. Acta 1445 (3), 257-270 (1999)

40 Otra información

• Símbolo oficial: TPBG

• Otros alias: 5T4, 5T4AG, M6P1

• Otras denominaciones: antígeno oncofetal 5T4; glicoproteína de trofoblastos oncofetal 5T4; glicoproteína de oncotrofoblastos 5T4

45

• Véase WO2015/155345

(64) *NCMA1 (Molécula de adhesión celular neural 1)*

Nucleótido

50

Acceso a GenBank n.º NM_000615

Versión de Genbank n.º NM_000615.6 GI:336285433

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:32 PM

55

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_000606

Versión de Genbank n.º NP_000606.3 GI:94420689

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:32 PM

60

Referencias cruzadas

Dickson, G., *et al*, Cell 50 (7), 1119-1130 (1987)

65

Otra información

Símbolo oficial: NCAM1

Otros alias: CD56, MSK39, NCAM

Otras denominaciones: antígeno reconocido por el anticuerpo monoclonal 5.1H11; molécula de adhesión celular neural, NCAM

ANTICUERPOS

Immunogen: HuN901 (Smith SV., *et al* Curr Opin Mol Ther. 2005 Ago;7(4):394-401)

Por ejemplo, véase el anticuerpo humanizado de N901 murino. Véase la Figura 1b y 1e de Roguska, M.A., *et al*. Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994;91:969-973.

(65) CanAg (Antígeno CA242 asociado a tumores)

Referencias cruzadas

Haglund C., *et al* Br J Cancer 60:845-851, 1989;Baekstrom D., *et al* J Biol Chem 266:21537-21547, 1991

ANTICUERPOS

huC242 (Tolcher AW *et al*., J Clin Oncol. 2003 ene 15;21(2):211-22; Immunogen)

Por ejemplo, véase US20080138898A1 SEQ ID NO: 1 y 2

(66) FOLR1 (Receptor de folato 1)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º J05013

Versión de Genbank n.º J05013.1 GI:182417

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 a. m. AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA35823

Versión de Genbank n.º AAA35823.1 GI:182418

Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 a. m. AM

Referencias cruzadas

Elwood P.C., *et al* J. Biol. Chem. 264 (25), 14893-14901 (1989)

Otra información

Símbolo oficial: FOLR1

Otros alias: FBP, FOLR

Otras denominaciones: FR-alfa; células KB de FBP; proteína de unión a folato de adulto; proteína de unión a folato; receptor alfa de folato; receptor de folato, de adulto; antígeno MOv18 asociado a tumores de ovarios

ANTICUERPOS

M9346A - Whiteman KR., *et al* Cancer Res April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628 (Immunogen)

(67) GPNMB (Glicoproteína (transmembrana) nmb)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º X76534

Versión de Genbank n.º X76534.1 GI:666042

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:10 AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CAA54044

Versión de Genbank n.º CAA54044.1 GI:666043

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:10 AM

Referencias cruzadas

Weternan M.A., *et al* Int. J. Cancer 60 (1), 73-81 (1995)

5 Otra información

Símbolo oficial: GPNMB

Otros alias: UNQ1725/PRO9925, HGFN, NMB

10 Otras denominaciones: glicoproteína NMB; proteína similar a nmb de glicoproteína; osteoactivina; glicoproteína transmembrana HGFN; glicoproteína transmembrana NMB

ANTICUERPOS

Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., *et al* Clin Cancer Res. 2006 Feb 15;12(4):1373-82)

15 Por ejemplo, véase EP1827492B1 SEQ ID NO: 22, 24, 26, 31, 33 y 35

(68) TIM-1 – HAVCR1 (Receptor celular del virus de hepatitis A)

Nucleótido

20

Acceso a GenBank n.º AF043724

Versión de Genbank n.º AF043724.1 GI:2827453

Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 06:24 PM

25 Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAC39862

Versión de Genbank n.º AAC39862.1 GI:2827454

Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 06:24 PM

30

Referencias cruzadas

Feigelsstock D., *et al* J. Virol. 72 (8), 6621-6628 (1998)

35 Otra información

Símbolo oficial: HAVCR1

Otros alias: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

40 Otras denominaciones: Dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y proteína de dominio de mucina 1; proteína de membrana de linfocitos T 1; molécula de lesión renal 1

(69) RG-1/mindina diana de tumor de próstata – Mindina/RG-1

Referencias cruzadas

45

Parry R., *et al* Cancer Res. Setiembre de 2005. 15;65(18):8397-405

(70) B7-H4 – VTCN1 (Dominio de configuración en V que contiene el inhibidor de activación de linfocitos T 1)

50 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º BX648021

Versión de Genbank n.º BX648021.1 GI:34367180

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 08:40 a. m. AM

55

Referencias cruzadas

Sica GL., *et al* Immunity. 2003 Jun;18(6):849-61

60 Otra información

Símbolo oficial: VTCN1

Otros alias: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VTCN1

65 Otras denominaciones: miembro de la familia B7, H4; miembro 1 de la superfamilia B7; molécula B7x coestimuladora de linfocitos T; molécula coestimuladora de linfocitos T B7x; dominio de configuración en V que contiene el inhibidor de activación de linfocitos T 1; proteína coestimuladora inmunitaria B7-H4

(71) PTK7 (proteína PTK7 de tirosina cinasa 7)

Nucleótido

5 Acceso a GenBank n.º AF447176
 Versión de Genbank n.º AF447176.1 GI:17432420
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 28 de noviembre de 2008 01:51 PM

Polipéptido

10 Acceso a GenBank n.º AAL39062
 Versión de Genbank n.º AAL39062.1 GI:17432421
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 28 de noviembre de 2008 01:51 PM

Referencias cruzadas

Park S.K., *et al* J. Biochem. 119 (2), 235-239 (1996)

Otra información

20 Símbolo oficial: PTK7
 Otros alias: CCK-4, CCK4
 Otras denominaciones: cinasa 4 de carcinoma de colon; proteína 7 de tirosina cinasa inactiva; receptor de pseudo
 25 tirosina 7; proteína tirosina cinasa similar a 7

(72) CD37 (molécula CD37)

Nucleótido

30 Acceso a GenBank n.º NM_001040031
 Versión de Genbank n.º NM_001040031.1 GI:91807109
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de julio de 2012 02:08 PM

Polipéptido

35 Acceso a GenBank n.º NP_001035120
 Versión de Genbank n.º NP_001035120.1 GI:91807110
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de julio de 2012 02:08 PM

Referencias cruzadas

Schwartz-Albiez R., *et al* J. Immunol. 140 (3), 905-914 (1988)

Otra información

45 Símbolo oficial: CD37
 Otros alias: GP52-40, TSPAN26
 Otras denominaciones: antígeno CD37; antígeno de diferenciación celular 37; antígeno de leucocitos CD37;
 50 antígeno superficial de leucocitos CD37; tetraspanina-26; tspan-26

ANTICUERPOS

Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH., *et al* Blood. 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., *et al* Blood. 2007;110: 2569-2577)
 Por ejemplo, véase US20110171208A1 SEQ ID NO: 253

Immunogen: K7153A (Deckert J., *et al* Cancer Res April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)

(73) CD138 – SDC1 (sindecano 1)

Nucleótido

65 Acceso a GenBank n.º AJ551176
 Versión de Genbank n.º AJ551176.1 GI:29243141

Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de febrero de 2011 12:09 p. m. AM

Polipéptido

- 5 Acceso a GenBank n.º CAD80245
 Versión de Genbank n.º CAD80245.1 GI:29243142
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 01 de febrero de 2011 12:09 p. m. AM

Referencias cruzadas

- 10 O'Connell FP., *et al* Am J Clin Pathol. 2004 Feb;121(2):254-63

Otra información

- 15 Símbolo oficial: SDC1
 Otros alias: CD138, SDC, SYND1, sindecano
 Otras denominaciones: antígeno CD138; receptor del factor de crecimiento de fibroblastos de proteoglicano de heparán sulfato; proteoglicano de sindecano 1; sindecano-1

20 **ANTICUERPOS**

Biotest: MAb quimerizado (nBT062) - (Jagannath S., *et al* Poster ASH #3060, 2010; solicitud de patente de WIPO WO/2010/128087)
 Por ejemplo, véase US20090232810 SEQ ID NO: 1 y 2

- 25 Immunogen: B-B4 (Tassone P., *et al* Blood 104_3688-3696)
 Por ejemplo, véase US20090175863A1 SEQ ID NO: 1 y 2

(74) *CD74 (Molécula CD74, complejo principal de histocompatibilidad, cadena intervariante clase II)*

30 Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_004355
 Versión de Genbank n.º NM_004355.1 GI:343403784
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:30 PM

- 35

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_004346
 Versión de Genbank n.º NP_004346.1 GI:10835071
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:30 PM

- 40

Referencias cruzadas

- 45 Kudo, J., *et al* Nucleic Acids Res. 13 (24), 8827-8841 (1985)

Otra información

Símbolo oficial: CD74
 Otros alias: DHLAG, HLADG, II, Ia-GAMMA
 Otras denominaciones: antígeno CD74 (polipéptido invariante del complejo principal de histocompatibilidad, clase II asociado a antígeno); cadena gama del antígeno de histocompatibilidad HLA clase II; cadena invariante asociada a antígenos HLA-DR; HLA-DR-gamma; cadena invariante asociada a Ia; cadena gamma de MHC HLA-DR; cadena gamma de antígenos clase II; p33

55 **ANTICUERPOS**

Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., *et al* Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jan;19(1):141-9
 Por ejemplo, véase US20040115193 SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 y 24

- 60 Genmab: HuMax-CD74 (véase sitio web)

(75) *Claudinas – CLs (Claudinas)*

65 Referencias cruzadas

Offner S., *et al* Cancer Immunol Immunother. 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., *et al* Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1258:65-70)

En humanos, se han descrito 24 miembros de la familia - véase la referencia bibliográfica.

(76) EGFR (Receptor del factor de crecimiento)

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º NM_005228
Versión de Genbank n.º NM_005228.3 GI:41927737
Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º NP_005219
Versión de Genbank n.º NP_005219.2 GI:29725609
Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:47 PM

Referencias cruzadas

Dhomen NS., *et al* Crit Rev Oncog. 2012;17(1):31-50

Otra información

Símbolo oficial: EGFR
Otros alias: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA
Otras denominaciones: homólogo de oncogén viral de leucemia eritoblástica aviar (v-erb-b); proteína 40 inhibidora del crecimiento celular; proteína 61 inductora de la proliferación celular; proto-oncogén c-ErbB-1; receptor de proteína tirosina cinasa erbB-1

ANTICUERPOS

BMS: Cetuximab (Erbix) - Broadbridge VT., *et al* Expert Rev Anticancer Ther. mayo 2012;12(5):555-65.
Por ejemplo, véase US6217866 – depósito en ATCC n.º 9764.

Amgen: Panitumumab (Vectibix) - Argiles G., *et al* Future Oncol. abril de 2012;8(4):373-89
Por ejemplo, véase US6235883 SEQ ID NO: 23-38.

Genmab: Zalutumumab - Rivera F., *et al* Expert Opin Biol Ther. mayo 2009;9(5):667-74.

YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., *et al* MAbs. 2009 ene-feb;1(1):41-8.
Por ejemplo, véase US5891996 SEQ ID NO: 27-34.

(77) Her3 (ErbB3) – ERBB3 (homólogo 3 del oncogén viral de leucemia eritoblástica v-erb-b2 (aviar))

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º M34309
Versión de Genbank n.º M34309.1 GI:183990
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 PM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º AAA35979
Versión de Genbank n.º AAA35979.1 GI:306841
Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:47 PM

Referencias cruzadas

Plowman, G.D., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87 (13), 4905-4909 (1990)

Otra información

Símbolo oficial: ERBB3
Otros alias: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

Otras denominaciones: proteína similar a proto-oncogén c-ErbB-3; receptor de proteína tirosina cinasa erbB-3; receptor de la superficie celular tipo tirosina cinasa HER3

ANTICUERPOS

5

Merimack Pharma : MM-121 (Schoeberl B., *et al* Cancer Res. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)
Por ejemplo, véase US2011028129 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

(78) RON - MST1R (receptor estimulante de macrófagos 1 (tirosina relacionada con c-met))

10

Nucleótido

Acceso a GenBank n.º X70040

Versión de Genbank n.º X70040.1 GI:36109

15

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:17 p. m. AM

Polipéptido

Acceso a GenBank n.º CCA49634

20

Versión de Genbank n.º CCA49634.1 GI:36110

Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:17 p. m. AM

Referencias cruzadas

25

Ronsin C., *et al* Oncogene 8 (5), 1195-1202 (1993)

Otra información

Símbolo oficial: MST1R

30

Otros alias: CD136, CDw136, PTK8, RON

Otras denominaciones: receptor MSP; MST1R variante RON30; MST1R variante RON62; proteína tirosina cinasa 8 PTK8; RON variante E2E3; tirosina cinasa relacionada con c-met; receptor de proteína estimulante de macrófagos; p185-Ron; RON soluble variante 1; RON soluble variante 2; RON soluble variante 3; RON soluble variante 4

35

(79) EPHA2 (receptor de EPH A2)

Nucleótido

40

Acceso a GenBank n.º BC037166

Versión de Genbank n.º BC037166.2 GI:33879863

Fecha de actualización del registro en Genbank: 06 de marzo de 2012 01:59 PM

Polipéptido

45

Acceso a GenBank n.º AAH37166

Versión de Genbank n.º AAH37166.1 GI:22713539

Fecha de actualización del registro en Genbank: 06 de marzo de 2012 01:59 PM

50

Referencias cruzadas

Strausberg R.L., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002)

Otra información

55

Símbolo oficial: EPHA2

Otros alias: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK

Otras denominaciones: receptor 2 de efrina tipo A; proteína cinasa del receptor de células epiteliales; EPHA2 soluble variante 1; receptor de proteína tirosina cinasa ECK

60

ANTICUERPOS

Medimmune: 1C1 (Lee JW., *et al* Clin Cancer Res. 2010 May 1;16(9):2562-2570)

Por ejemplo, véase US20090304721A1 Figuras 7 y 8.

65

(80) CD20 – MS4A1 (4 dominios que abarcan la membrana, subfamilia A, miembro 1)

Nucleótido

- Acceso a GenBank n.º M27394
 5 Versión de Genbank n.º M27394.1 GI:179307
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de noviembre de 2009 11:16 AM

Polipéptido

- 10 Acceso a GenBank n.º AAA35581
 Versión de Genbank n.º AAA35581.1 GI:179308
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de noviembre de 2009 11:16 AM

Referencias cruzadas

- 15 Tedder T.F., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)

Otra información

- 20 Símbolo oficial: MS4A1
 Otros alias: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7
 Otras denominaciones: antígeno de linfocitos B CD20; antígeno de la superficie celular de linfocitos B B1; antígeno CD20; receptor CD20; antígeno superficial del leucocito Leu-16
- 25 **ANTICUERPOS**

Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., *et al BioDrugs.* 2012 Abr 1;26(2):71-82.
 Por ejemplo, véase US5736137 – depósito en ATCC n.º HB-69119.

- 30 GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., *et al Ann Pharmacother.* 2011 oct;45(10):1248-55.
 Por ejemplo, véase US20090169550A1 SEQ ID NO: 2, 4 y 5.

Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., *et al Leuk Lymphoma.* mayo 2010;51(5):747-55.
 Por ejemplo, véase US7919273B2 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

- 35 (81) *Tenascina C – TNC (Tenascina C)*

Nucleótido

- 40 Acceso a GenBank n.º NM_002160
 Versión de Genbank n.º NM_002160.3 GI:340745336
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:33 PM

Polipéptido

- 45 Acceso a GenBank n.º NP_002151
 Versión de Genbank n.º NP_002151.2 GI:153946395
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de septiembre de 2012 02:33 PM

- 50 Referencias cruzadas

Nies D.E., *et al J. Biol. Chem.* 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., *et al Nucleic Acids Res.* 19 (3), 525-531 (1991)

Otra información

- 55 Símbolo oficial: TNC
 Otros alias: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C
 Otras denominaciones: GP 150-225; citotactina; antígeno de la matriz extracelular asociado a glioma; hexabrachion (tenascina); antígeno miotendinoso; neuronectina; tenascina; isoforma de tenascina-C 14/AD1/16

- 60 **ANTICUERPOS**

Philogen : G11 (von Lukowicz T., *et al J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):582-7) y F16 (Pedretti M., *et al Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):28-33)

- 65 Por ejemplo, véase US7968685 SEQ ID NO: 29, 35, 45 y 47.

(82) FAP (proteína de activación de fibroblastos, alfa)

Nucleótido

5 Acceso a GenBank n.º U09278
 Versión de Genbank n.º U09278.1 GI:1888315
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 09:22 a. m. AM

Polipéptido

10 Acceso a GenBank n.º AAB49652
 Versión de Genbank n.º AAB49652.1 GI:1888316
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 09:22 a. m. AM

15 Referencias cruzadas

Scanlan, M.J., *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 (12), 5657-5661 (1994)

Otra información

20 Símbolo oficial: FAP
 Otros alias: DPPIV, FAPA
 Otras denominaciones: gelatinasa unida a la membrana de melanoma de 170 kDa; serina proteasa de la membrana integral; seprasa

25 **(83) DKK-1 (homólogo 1 de Dickkopf (*Xenopus laevis*))**

Nucleótido

30 Acceso a GenBank n.º NM_012242
 Versión de Genbank n.º NM_012242.2 GI:61676924
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:48 PM

Polipéptido

35 Acceso a GenBank n.º NP_036374
 Versión de Genbank n.º NP_036374.1 GI:7110719
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:48 PM

40 Referencias cruzadas

Fedi P. *et al* J. Biol. Chem. 274 (27), 19465-19472 (1999)

Otra información

45 Símbolo oficial: DKK1
 Otros alias: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK
 Otras denominaciones: proteína 1 relacionada con dickkopf; similar a dickkopf-1; proteína 1 similar a dickkopf 1; proteína 1 relacionada con dickkopf; hDkk-1

50 **ANTICUERPOS**

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., *et al* Blood. 2009 Jul 9;114(2):371-379)
 Por ejemplo, véase US20120052070A1 SEQ ID NO: 100 y 108.

55 **(84) CD52 (molécula CD52)**

Nucleótido

60 Acceso a GenBank n.º NM_001803
 Versión de Genbank n.º NM_001803.2 GI:68342029
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:48 PM

Polipéptido

65 Acceso a GenBank n.º NP_001794

Versión de Genbank n.º NP_001794.2 GI:68342030

Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 01:48 PM

Referencias cruzadas

- 5 Xia M.Q., *et al* Eur. J. Immunol. 21 (7), 1677-1684 (1991)

Otra información

- 10 Símbolo oficial: CD52
Otros alias: CDW52
Otras denominaciones: antígeno CAMPATH-1; antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1); CDW52 antígeno (antígeno CAMPATH-1); v1 de patología de Cambridge; proteína secretora del epidídimo E5; he5; proteína específica del epidídimo humana 5

ANTICUERPOS

Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., *et al* Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008078.
Por ejemplo, véase el acceso a Drugbank n.º DB00087 (BIOD00109, BTDO00109)

(85) CS1 - SLAMF7 (miembro 7 de la familia SLAM 7)

Nucleótido

- 25 Acceso a GenBank n.º NM_021181
Versión de Genbank n.º NM_021181.3 GI:1993571
Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de junio de 2012 11:24 AM

Polipéptido

- 30 Acceso a GenBank n.º NP_067004
Versión de Genbank n.º NP_067004.3 GI:19923572
Fecha de actualización del registro en Genbank: 29 de junio de 2012 11:24 AM

Referencias cruzadas

Boles K.S., *et al* Immunogenetics 52 (3-4), 302-307 (2001)

Otra información

- 40 Símbolo oficial: SLAMF7
Otros alias: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1
Otras denominaciones: proteína 19A24; CD2 subconjunto 1; células citotóxicas que activan el receptor similar a CD2; células citotóxicas activadoras del receptor similar a CD2; proteína de la membrana FOAP-12; proteína similar a LY9 novedosa (antígeno de linfocitos 9); proteína 19A

ANTICUERPOS

BMS: elotuzumab/HuLuc63 (Benson DM., *et al* J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)
Por ejemplo, véase US20110206701 SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

(86) Endoglina – ENG (Endoglina)

Nucleótido

- 55 Acceso a GenBank n.º AF035753
Versión de Genbank n.º AF035753.1 GI:3452260
Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 06:36 PM

Polipéptido

- 60 Acceso a GenBank n.º AAC32802
Versión de Genbank n.º AAC32802.1 GI:3452261
Fecha de actualización del registro en Genbank: 10 de marzo de 2010 06:36 PM

Referencias cruzadas

Rius C., *et al* Blood 92 (12), 4677-4690 (1998)
 Símbolo oficial: ENG

5 Otra información

Otros alias: RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1
 Otras denominaciones: Antígeno CD105

10 **(87)** *Anexina A1 – ANXA1 (Anexina A1)*

Nucleótido

15 Acceso a GenBank n.º X05908
 Versión de Genbank n.º X05908.1 GI:34387
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:02 a. m. AM

Polipéptido

20 Acceso a GenBank n.º CCA29338
 Versión de Genbank n.º CCA29338.1 GI:34388
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 02 de febrero de 2011 10:02 a. m. AM

Referencias cruzadas

25 Wallner B.P., *et al* Nature 320 (6057), 77-81 (1986)

Otra información

30 Símbolo oficial: ANXA1
 Otros alias: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1
 Otras denominaciones: anexina I (lipocortina I); anexina-1; calpactina II; calpactina-2; cromobindina-9; lipocortina I; p35; proteína inhibidora de la fosfolipasa A2

35 **(88)** *V-CAM (CD106) - VCAM1 (molécula 1 de adhesión celular vascular)*

Nucleótido

40 Acceso a GenBank n.º M60335
 Versión de Genbank n.º M60335.1 GI:340193
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:56 a. m. AM

Polipéptido

45 Acceso a GenBank n.º AAA61269
 Versión de Genbank n.º AAA61269.1 GI:340194
 Fecha de actualización del registro en Genbank: 23 de junio de 2010 08:56 a. m. AM

Referencias cruzadas

50 Hession C., *et al* J. Biol. Chem. 266 (11), 6682-6685 (1991)

Otra información

55 Símbolo oficial: VCAM1
 Otros alias: CD106, INCAM-100
 Otras denominaciones: Antígeno CD106; proteína 1 de adhesión celular vascular

Secuencias de anticuerpos

60 *Anti-integrina $\alpha v \beta 6$*

RHAB6.2

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
EYAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVA
GPYPFDYWGGTGLTVSS

RHCB6.2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT
EYAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKV
5 AGPYPFDYWGQGTGLTVSS

RHF

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGD
TEYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTPGYFFDYWGQGTGLV
10 TVSS

RHFB6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGD
TEYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTAVPNLRGDLQVLAQK
VAGPYFFDYWGQGTGLTVSS

RHAY100bP

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
EYAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGGTGLTV
SS
15 RKF

ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDR
20 FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

RKFL36L50

ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDR
25 FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

RKC

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

Anti-CD33

CD33 Hum195 VH

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGT
GYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRPAMDYWGQGTGLTVSS
35

CD33 Hum195 VK

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPDFFATYYCQQSKEVPWTFGGGTKVEIK

Anti-CD19

CD19 B4 VH revestido

QVQLVQPGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYT
NYNQNFKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSV

5 TVSS

CD19 B4 VK revestido

EIVLTQSPAISASPGERVMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK

10 *Anti-Her2*

Cadena VH de herceptina

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTR
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLV
VSS

15

Cadena VL de herceptina

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGGKVEIK

20 *Anti-CD25*

Simulect VK (también conocido como Basiliximab)

QIVSTQSPAISASPGKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGGKLEIK

25

Simulect VH

QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIYPGNSDTSY
NQKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDYGYFDFWGQGTTLTVSS

30 *Anti-PSMA*

VH '1 desinmunizado

EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTY
NQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

35

VK '1 desinmunizado

DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIWASTRHTGIPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

40 VH1 '5 desinmunizado

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNN
FATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTGVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VH2 '5 desinmunizado

45

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

VH3 '5 desinmunizado

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF
5 ATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

VH4 '5 desinmunizado

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF
10 ATHYAESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

VK1 '5 desinmunizado

NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVP
DRFTGSGSATDFTLTISLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK

VK2 '5 desinmunizado

NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK3 '5 desinmunizado

20 NIQMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK4 '5 desinmunizado

NIQMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVP
25 DRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK DI '5 desinmunizado

NIVMTQFPKSSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVP
DRFSGSGSGTDFILTISVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGKLEMK

VH DI '5 desinmunizado

EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHA '5 humanizado

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHB '5 humanizado

40 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHC '5 humanizado

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDEVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHD '5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNF
5 ATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDEVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHE '5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNF
10 ATHYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDEVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHF '5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDEVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

15 RHG '5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDEVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

20 RKA '5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPS
RFGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKB '5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPS
25 RFGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKC '5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

30 RKD '5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

35 RKE '5 humanizado

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPS
RFTGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

40 RKF '5 humanizado

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKG '5 humanizado

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVDP
RFTGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

El anticuerpo original también puede ser una proteína de fusión que comprende una secuencia de péptidos de unión a albúmina (ABP) (Dennis *et al.* (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" *J Biol Chem.* 277:35035-35043; WO 01/45746). Los anticuerpos de la invención incluyen proteínas de fusión con secuencias ABP indicadas por: (i) Dennis *et al* (2002) *J Biol Chem.* 277:35035-35043 en las Tablas III y IV, página 35038; (ii) US 2004/0001827 en [0076]; y (iii) WO 01/45746 en las páginas 12-13.

En una modalidad, el anticuerpo se ha promovido para que se dirija específicamente al antígeno relacionado con tumores $\alpha_v\beta_6$.

El agente de unión celular se puede etiquetar, por ejemplo, para ayudar en la detección o purificación del agente, ya sea antes de la incorporación como un conjugado o como parte del conjugado. La etiqueta puede ser una etiqueta de biotina. En otra modalidad, el agente de unión celular se puede etiquetar con un radioisótopo.

Conexión de la unidad enlazadora con la unidad de ligando

La unidad de ligando se conecta a la unidad enlazadora a través de un enlace disulfuro.

En una modalidad, la conexión entre la unidad de ligando y el enlazador de fármacos se forma entre un grupo tiol de un residuo de cisteína de la unidad de ligando y el azufre de la unidad enlazadora de fármacos.

Los residuos de cisteína de la unidad de ligando pueden estar disponibles para su reacción con el grupo funcional de la unidad enlazadora para formar una conexión. En otras modalidades, por ejemplo, cuando la unidad de ligando es un anticuerpo, los grupos tiol del anticuerpo pueden participar en enlaces disulfuro intercadena. Estos enlaces intercadena se pueden convertir en grupos libres de tiol, por ejemplo, mediante el tratamiento del anticuerpo con DTT antes de la reacción con el grupo funcional de la unidad enlazadora.

En algunas modalidades, el residuo de cisteína se introduce en la cadena pesada o ligera de un anticuerpo. Las posiciones para la inserción de cisteína mediante la sustitución en las cadenas pesada o ligera del anticuerpo incluyen las descritas en la solicitud estadounidense publicada n.º 2007-0092940 y la publicación de patente internacional WO2008070593.

El enlace con el ligando se puede escindir mediante la acción de una enzima. En una modalidad, la enzima es una tioreductasa.

Métodos de tratamiento

Es posible utilizar los compuestos de la presente divulgación en un método de tratamiento. También se proporciona un método de tratamiento, que comprende administrar, a un sujeto que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de la fórmula I. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para que muestre un beneficio en un paciente. Dicho beneficio puede ser al menos mejoría de al menos un síntoma. La cantidad real que se administra y la tasa y el transcurso de tiempo de la administración dependerán de la naturaleza y la gravedad de lo que se trata. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, decisiones relativas a la dosis, es parte de las responsabilidades de los médicos y otros profesionales de la salud.

Un conjugado se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea de forma simultánea o secuencial dependiendo de la afección a ser tratada. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, de modo no taxativo, quimioterapia (la administración de agentes activos que incluyen, por ejemplo, fármacos); cirugía; y radioterapia.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y para utilizar de acuerdo con la presente invención pueden comprender, además del ingrediente activo, es decir, un conjugado de la fórmula I, un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo, solución amortiguadora, estabilizante u otros materiales conocidos por los expertos en la técnica. Dichos materiales no deberían ser tóxicos y no deberían interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza exacta del vehículo u otro material dependerá de la vía de administración, la que puede ser oral o mediante inyección, por ejemplo, cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden encontrar en forma de comprimido, cápsula, en polvo o líquida. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. En general, las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden un vehículo líquido, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se pueden incluir solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido o glicoles, tal como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido, tal como gelatina.

Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea o la inyección en el sitio de aflicción, el ingrediente activo se encontrará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos y con pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica pertinente son plenamente capaces de preparar soluciones adecuadas, por ejemplo, con vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Ringer lactato. De ser necesario, se pueden incluir conservantes, estabilizantes, amortiguadores, antioxidantes y/u otros aditivos.

Los conjugados se pueden usar para tratar una enfermedad proliferativa y una enfermedad autoinmunitaria. La expresión "enfermedad proliferativa" hace referencia a una proliferación celular no deseada o descontrolada de células anormales o excesivas que es indeseable, tal como, crecimiento hiperplásico o neoplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

Ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, de modo no taxativo, la proliferación celular benigna, premaligna y maligna que incluye, de modo no taxativo, neoplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer intestinal, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos) y aterosclerosis. Otros cánceres de interés incluyen, de modo no taxativo, hematológico, neoplasias malignas tales como leucemias y linfomas, tales como linfoma no Hodgkin, y subtipos tales como DLBCL, zona marginal, zona del manto, y folicular, linfoma de Hodgkin, AML y otros cánceres con origen en linfocitos T o B.

Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen las siguientes: artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomiелitis alérgica), artritis psoriásica, oftalmopatía endócrina, uveorretinitis, lupus eritematoso sistémico, miastemia gravis, enfermedad de Graves, glomerulonefritis, trastorno hepatológico autoinmunitario, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn), anafilaxis, reacción alérgica, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo I, cirrosis biliar primaria, granulomatosis de Wegner, fibromialgia, polimiositis, dermatomiositis, insuficiencia endócrina múltiple, síndrome de Schmidt, uveitis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, adenitis, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, anemia pernicioso, atrofia gástrica, hepatitis crónica, hepatitis lupoides, aterosclerosis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, hipoparatiroidismo, síndrome de Dressler, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, pénfigo vulgar, pénfigo, dermatitis herpetiforme, alopecia areata, penfigoide, escleroderma, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), infertilidad autoinmunitaria masculina y femenina, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritis nodosa, vasculitis necrosante sistémica, dermatitis atópica, rinitis atópica, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Chagas, sarcoidosis, fiebre reumática, asma, aborto recurrente, síndrome antifosfolípido, pulmón de granjero, eritema multiforme, síndrome postcardiotomía, síndrome de Cushing, hepatitis activa crónica autoinmunitaria, pulmón de avicultor, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Alport, alveolitis, alveolitis alérgica, alveolitis fibrosante, enfermedad pulmonar intersticial, eritema nodoso, pioderma gangrenosa, reacción a la transfusión, arteritis de Takayasu, polimialgia reumática, arteritis temporal, esquistosomiasis, arteritis de células gigantes, ascariasis, aspergilosis, síndrome de Sampter, eczema, granulomatosis linfomatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Caplan, enfermedad de Kawasaki, dengue, encefalomiелitis, endocarditis, fibrosis endomiocárdica, endoftalmitis, eritema elevatum et diutinum, psoriasis, eritroblastosis fetal, fascitis eosinofílica, síndrome de Shulman, síndrome de Felty, filariasis, ciclitis, ciclitis crónica, ciclitis heterocrónica, ciclitis de Fuch, nefropatía de IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo del trasplante, cardiomiopatía, síndrome de Eaton-Lambert, policondritis recidivante, crioglobulinemia, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Evan e insuficiencia gonadal autoinmunitaria.

En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de linfocitos B (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, artritis reumatoide y diabetes de tipo I), linfocitos Th1 (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, granulomatosis de Wegner, tuberculosis o enfermedad aguda de injerto contra huésped) o linfocitos Th2 (por ejemplo, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, asma atópica, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica, síndrome de Omenn, esclerosis sistémica o enfermedad crónica de injerto contra huésped). En general, los trastornos que implican células dendríticas comprenden trastornos de linfocitos Th1 y linfocitos Th2. En algunas modalidades, el trastorno inmunitario es un trastorno inmunológico mediado por linfocitos T.

En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.01 a alrededor de 5 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.05 a alrededor de 5 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.1 a alrededor de 5 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.1 a alrededor de 4 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.05 a alrededor de 3 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.1 a alrededor de 3 mg/kg por dosis. En algunas modalidades, la cantidad del conjugado administrado varía de alrededor de 0.1 a alrededor de 2 mg/kg por dosis.

Carga de fármaco

La carga de fármaco (p) es la cantidad promedio de fármacos de PBD por agente de unión celular, por ejemplo, anticuerpo. En los casos en los que los compuestos de la invención se enlazan a cisteínas, la carga de fármaco puede variar de 1 a 8 fármacos (D) por agente de unión celular, es decir, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 restos de fármacos se enlazan de forma covalente al agente de unión celular. Las composiciones de conjugados incluyen conjuntos de agentes de unión celular, por ejemplo, anticuerpos conjugados con un intervalo de 1 a 8 fármacos. En los casos en los que los compuestos de la invención se enlazan a lisinas, la carga de fármaco puede variar de 1 a 80 fármacos (D) por agente de unión celular, aunque se puede preferir un límite superior de 40, 20, 10 u 8. Las composiciones de conjugados incluyen conjuntos de agente de unión celular, por ejemplo, anticuerpos conjugados con un intervalo de 1 a 80, 1 a 40, 1 a 20, 1 a 10 o 1 a 8 fármacos.

La cantidad promedio de fármacos por anticuerpo en las preparaciones de ADC a partir de reacciones de conjugación puede caracterizarse mediante medios convencionales tales como UV, HPLC de fase inversa, HIC, espectroscopía de masas, ensayo de ELISA y electroforesis. También puede determinarse la distribución cuantitativa de ADC en función de p. El valor promedio de p en una preparación particular de ADC se puede determinar mediante ELISA (Hamblett *et al* (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson *et al* (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852). Sin embargo, no es posible discernir la distribución de valores de p (fármaco) mediante la unión de antígeno a anticuerpo y la limitación de detección de ELISA. Además, el ensayo ELISA para la detección de los conjugados anticuerpo-fármaco no determina dónde los restos del fármaco se unen al anticuerpo, tal como fragmentos de cadena pesada y de cadena ligera o los residuos aminoácidos específicos. En algunos casos, la separación, purificación y caracterización de ADC homogéneos donde p es un valor determinado de ADC con otras cargas de fármaco puede lograrse a través de medios tales como HPLC de fase inversa o electroforesis. Dichas técnicas también se pueden aplicar a otros tipos de conjugados.

Para algunos conjugados de anticuerpo-fármaco, p puede estar limitado por la cantidad de sitios de unión en el anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo puede tener solo uno o varios grupos tiol con cisteína o puede tener solo uno o varios grupos tiol suficientemente reactivos a través de los que es posible unir un enlazador. Una carga mayor de fármaco, por ejemplo, $p > 5$, podría provocar agregación, insolubilidad, toxicidad o pérdida de la permeabilidad celular de determinados conjugados de anticuerpo y fármaco.

Usualmente, durante una reacción de conjugación, se conjuga menos que el máximo teórico de restos de fármacos a un anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo puede contener residuos de lisina que no reaccionan con el enlazador de fármacos (A o B). Solamente los grupos lisina más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador reactivo a aminos. Además, solo los grupos tiol con cisteína más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador reactivo a tiol. En general, los anticuerpos no contienen muchos grupos tiol con cisteína reactivos y libres que se pueden enlazar a un resto de fármaco, si los tuvieran. La mayoría de los residuos tiol con cisteína en los anticuerpos de los compuestos existen como puentes disulfuro y se deben reducir con un agente de reducción, tal como ditiotreitol (DTT) o TCEP, en condiciones de reducción total o parcial. Es posible controlar la carga (relación fármaco/anticuerpo) de un ADC en varias formas diferentes que incluyen: (i) limitar el exceso molar del enlazador de fármacos (A o B) en relación con el anticuerpo, (ii) limitar el tiempo o la temperatura de reacción de conjugación, y (iii) parcializar o limitar las condiciones reductoras para la modificación de tiol cisteína.

Determinados anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden tornarse reactivos para la conjugación con reactivos de enlace mediante el tratamiento con un agente reductor tal como DTT (ditiotritol). Cada puente de cisteína formará así, en teoría, dos nucleófilos de tiol reactivos. Es posible introducir grupos nucleofílicos adicionales en anticuerpos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), lo que resulta en la conversión de una amina en un tiol. Los grupos tiol reactivos se pueden introducir en el anticuerpo (o fragmento de este) mediante la modificación de uno, dos, tres, cuatro o más residuos cisteína (por ejemplo, la preparación de anticuerpos con mutaciones que comprenden uno o más residuos aminoácidos cisteína no naturales). En US 7521541 se indica la modificación de anticuerpos mediante la introducción de aminoácidos cisteína reactivos.

Es posible modificar los aminoácidos cisteína en sitios reactivos en un anticuerpo y que no forman enlaces disulfuro intracatenarios o intermoleculares (Junutula *et al.*, 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932; Dornan *et al* (2009) *Blood* 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249). Los tioles de cisteína modificados pueden reaccionar con reactivos enlazadores o los reactivos de enlazador y fármaco de la presente invención que tienen grupos electrofílicos reactivos con tiol, tales como maleimida o haloamidas alfa para formar ADC con anticuerpos modificados con cisteína y los restos de fármaco de PBD. Por lo tanto, es posible indicar, controlar y conocer la ubicación del resto de fármaco. Es posible controlar la carga de fármaco debido a que los grupos tiol con cisteína modificados suelen reaccionar con reactivos de enlazador reactivo con tiol o reactivos de enlazador y fármaco con rendimiento elevado. La modificación de un anticuerpo IgG para introducir un aminoácido cisteína mediante sustitución en un único sitio en la cadena pesada o ligera produce dos cisteínas nuevas en el anticuerpo simétrico. Se puede lograr una carga de fármaco cercana a 2 prácticamente con homogeneidad del producto de conjugación de ADC.

En los casos en los que más de un grupo nucleofílico o electrofílico del anticuerpo reacciona con un intermedio de

enlazador y fármaco o un reactivo enlazador seguido de un reactivo de resto de fármaco, el producto resultante es una mezcla de compuestos de ADC y fármaco con una distribución de restos de fármacos unidos a un anticuerpo, por ejemplo, 1, 2, 3, etc. Los métodos de cromatografía líquida tales como de interacción hidrofóbica (HIC) y fase inversa polimérica (PLRP) pueden separar compuestos en la mezcla conforme al valor de carga de fármacos. Es posible aislar preparaciones de ADC con un valor de carga simple de fármaco (p). Sin embargo, dichos ADC de valor de carga simple también pueden ser mezclas heterogéneas debido a que los restos de fármacos pueden unirse en sitios diferentes del anticuerpo a través del enlazador.

Por lo tanto, las composiciones de conjugado de anticuerpo y fármaco de la invención incluyen mezclas de compuestos de conjugado de anticuerpo y fármaco en las que el anticuerpo tiene uno o más restos de fármacos de PBD y en las que los restos de fármacos se pueden unir al anticuerpo en varios residuos aminoácidos.

En una modalidad, la cantidad promedio de grupos de pirrolobenzodiazepina diméricos por agente de unión celular se encuentra en el intervalo de 1 a 20. En algunas modalidades el intervalo se selecciona de 1 a 8, de 2 a 8, de 2 a 6, de 2 a 4 o de 4 a 8.

En algunas modalidades, existe un grupo de pirrolobenzodiazepina dimérico por agente de unión celular.

Vías de síntesis generales

La síntesis de compuestos de PBD se describe exhaustivamente en las siguientes referencias:

- a) WO 00/12508 (páginas 14 a 30);
- b) WO 2005/023814 (páginas 3 a 10);
- c) WO 2004/043963 (páginas 28 a 29); y
- d) WO 2005/085251 (páginas 30 a 39).

Vías de síntesis

Los compuestos de enlazador de fármacos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los Ejemplos.

Síntesis de conjugados de fármacos

Los conjugados se pueden preparar tal como se describió anteriormente. Los anticuerpos se pueden conjugar a los compuestos enlazadores de fármacos tal como se describe en Doronina *et al.*, Nature Biotechnology, 2003, 21, 778-784). En resumen, los anticuerpos (4-5 mg/ml) en PBS que contienen borato de sodio 50 mM a pH 7.4 se reducen con clorhidrato de tris(carboxietil)fosfina (TCEP) a 37 °C. El progreso de la reacción, que reduce los disulfuros intercadenas, se monitorea mediante reacción con 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) y se permite que proceda hasta que se alcanza el nivel de tioles/mAb. El anticuerpo reducido se enfría luego hasta 0 °C y se alquila con 1.5 equivalentes de enlazador de fármacos de maleimida por anticuerpo de tiol. Después de la primera hora, la reacción se inactiva mediante la adición de 5 equivalentes de N-acetil cisteína. El enlazador de fármacos inactivado se retira mediante filtración con gel a través de una columna PD-10. Luego se filtra de forma estéril el ADC a través de un filtro de jeringa de 0.22 µm. La concentración de proteína se puede determinar mediante análisis espectral a 280 nm y 329 nm, respectivamente, con corrección para la contribución de absorbancia de fármacos a 280 nm. Se puede utilizar cromatografía de exclusión por tamaño para determinar el grado de acumulación de anticuerpo, y se puede usar RP-HPLC para determinar los niveles del enlazador de fármacos inactivado con NAC restante.

Preferencias adicionales

Las siguientes preferencias se pueden aplicar a todos los aspectos de la invención tal como se describió anteriormente o se pueden relacionar a un único aspecto. Las preferencias se pueden combinar entre sí en cualquier combinación.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula III es A.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula III es B.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula III es C.

Ejemplos

Se monitoreó el progreso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC) mediante el uso de gel de sílice Merck Kieselgel 60 F254, con indicador fluorescente en placas de aluminio. La visualización de TLC se logró con luz UV o vapor de yoduro a menos que se indique de otro modo. Se llevó a cabo cromatografía ultrarrápida mediante el uso de gel de sílice Merck Kieselgel 60 F254. Se compraron y utilizaron solventes de cromatografía y extracción sin purificación adicional de VWR, Reino Unido. Todos los químicos se compraron en Aldrich.

Se midieron los valores de cambio químico de NMR de protones en la escala delta a 400 MHz mediante el uso de Bruker AV400. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto; m, multiplete; br, amplio. Las constantes de acoplamiento se informan en Hz. Se llevó a cabo cromatografía en columna en un sistema automático Isolera (Biotage) mediante el uso de cartuchos SNAP de fase normal.

Las condiciones de LC/MS fueron las siguientes:

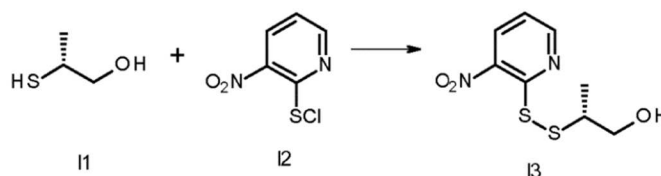
Los datos de LCMS se obtuvieron mediante el uso de LC/MS en serie de Shimadzu Nexera con MS de cuadrupolo Shimadzu LCMS-2020, con ionización por electropulverización. Fase móvil A - ácido fórmico al 0.1 % en agua. Fase móvil B - ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo.

Gradiente de ejecución corta: la composición inicial fue B al 5 % durante 0.25 minutos, luego aumenta de B al 5 % a B al 100 % B durante un período de 2 min. La composición se mantuvo durante 0.50 min a B al 100 %, luego volvió a B al 5 % en 0.05 minutos y se mantuvo así durante 0.05 min. El tiempo de ejecución total del gradiente es de 3 min. Velocidad de flujo 0.8 ml/min. Intervalo de detección de longitud de onda: 190 a 800 nm. Temperatura del horno: 50°C. Columna: Columna RP18 Shield de UPLC BEH Waters Acquity de 1.7 µm 2.1x50 mm.

Gradiente de ejecución larga: la composición inicial fue B al 5 % durante 1 min, luego aumenta de B al 5 % a B al 100 % B durante un período de 9 min. La composición se mantuvo durante 2 min a B al 100 %, luego volvió a B al 5 % en 0.10 minutos y se mantuvo así durante 3 min. El tiempo de ejecución total del gradiente es de 15 min. Velocidad de flujo 0.6 ml/min. Intervalo de detección de longitud de onda: 190 a 800 nm. Temperatura del horno: 50°C. Columna: ACE Excel 2 C18-AR, 2 µ, 3.0 x 100mm.

Ejemplo 1

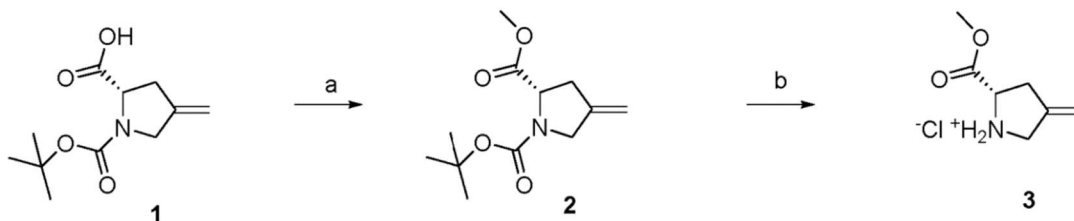
(a)



(R)-2-((3-Nitropiridin-2-il)disulfanil)propan-1-ol (13)

Se agregó una solución de (R)-2-mercapto-1-propanol **11** (0.4 g, 4.35 mmol, 1.0 eq.) en DCM seco (14 ml) por goteo a una solución de hipoclorito de 3-nitropiridin-2-ilo **12** (1.0 g 5.22 mmol, 1.2 eq) en DCM seco (40 ml) en atmósfera de argón a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar una goma amarilla. La goma se volvió a disolver en agua y la solución se basificó con solución de hidróxido de amonio (pH 12), se extrajo con DCM (4 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar una mezcla sólida/aceite anaranjado. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (0.745 g, 70 %) mediante purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [elución de gradiente de DCM/MeOH 0 % a 1 %]. Datos analíticos: TA 1.41 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 247 ([M + H]⁺, 100).

(b) Cloruro de (S)-2-(metoxycarbonil)-4-metilenopirrolidinio (3)



El derivado de prolina comercialmente disponible (**1**) se obtuvo de Omegachem.

(i) 2-metil 4-metilenepirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (2)

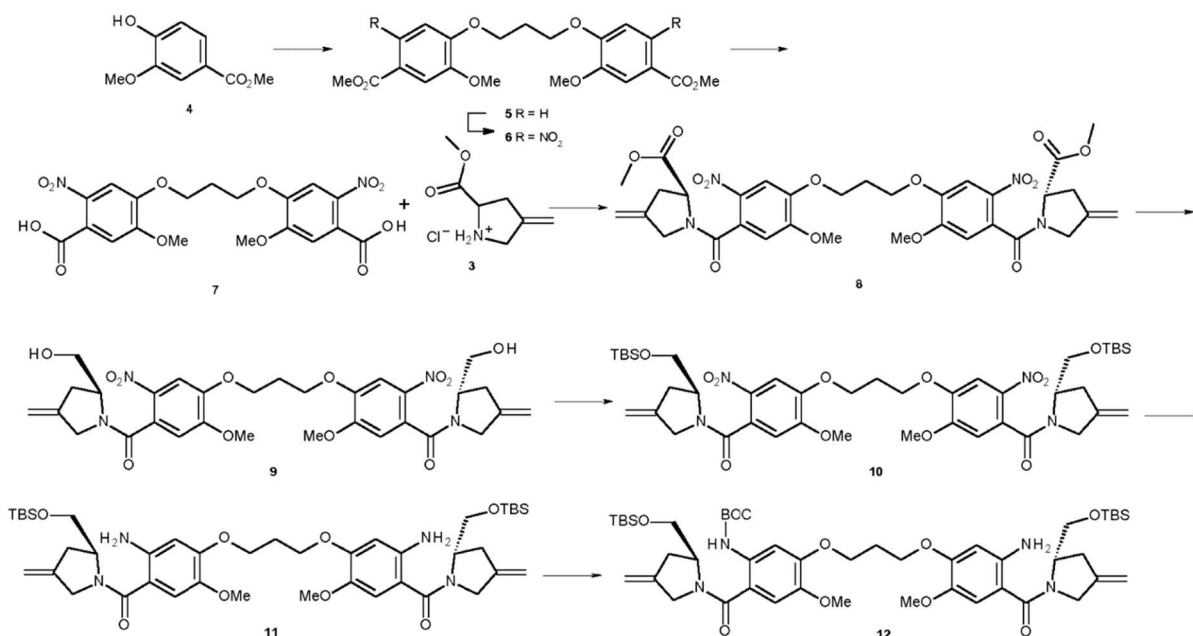
Se agregó carbonato de potasio (19.92 g, 14 mmol, 3.0 eq.) a una solución agitada de ácido carboxílico (**1**) (10.92 g, 48 mmol, 1.0 eq.) en DMF (270 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual se agregó yodometano (21.48 g, 9.5 ml, 151 mmol, 3.15 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se quitó el DMF mediante evaporación giratoria a presión reducida para proporcionar un residuo amarillo que se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la

fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron en sulfato de magnesio. Se quitó el acetato de etilo mediante evaporación giratoria a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida [85 % n-hexano/15 % acetato de etilo] para proporcionar el producto como un aceite incoloro (10.74 g, 93 %).

(ii) Cloruro de (S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilenopirrolidinio (3)

Se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (63 ml, 254.4 mmol, 4.5 eq.) al fragmento de anillo C protegido por Boc 2 (13.67 g, 56.6 mmol, 1.0 eq.) a temperatura ambiente. Se observó efervescencia lo cual indica que se liberó CO₂ y se quitó el grupo Boc. Se agregó el producto precipitado como un sólido blanco y dioxano adicional para facilitar la agitación de la mezcla de reacción, que se dejó en agitación durante una hora y luego se diluyó con dietil éter. El producto precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con dietil éter adicional. El secado al aire proporcionó el producto deseado como un polvo blanco (9.42 g, 94 %).

(c) (5-(3-(5-amino-4-(((S)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenopirrolidina-1-carbonil)-2-metoxifenoxi)propoxi)-2-(((S)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenopirrolidina-1-carbonil)-4-metoxifenil)carbamato de *tert*-Butilo (12)



(i) 1',3'-Bis[2-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propano (5)

Se agregó diisopropil azodicarboxilato (71.3 ml, 73.2 g, 362 mmol) por goteo durante un periodo de 60 min a una solución agitada de vanilato de metilo 4 (60 g, 329 mmol) y Ph₃P (129.4 g, 494 mmol) en THF anhidro (800 ml) a 0-5 °C (hielo/acetona) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0-5 °C durante 1 h adicional después de lo cual se agregó una solución de 1,3-propanediol (11.4 ml, 12.0 g, 158 mmol) en THF (12 ml) por goteo durante un periodo de 20 min. Se permitió que la mezcla de reacción se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 días. El precipitado resultante 3 se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con THF y se secó en un desecador al vacío a peso constante. Rendimiento = 54.68 g (84 % en función de 1,3-propanediol). Datos analíticos: Pureza satisfactoria mediante LC/MS 3.20 min (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 427 ([M + Na]⁺, 10); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, 2H, *J* = 1.8, 8.3 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.30 (t, 4H, *J* = 6.1 Hz), 3.90 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 2.40 (p, 2H, *J* = 6.0 Hz).

(ii) 1',3'-Bis[2-metoxi-4-(metoxicarbonil)-5-nitrofenoxi]propano (6)

Se agregó Cu(NO₃)₂·3H₂O sólido (81.54 g, 337.5 mmol) lentamente a una suspensión agitada del *bis*-éster 5 (54.68 g, 135 mmol) en anhídrido acético (650 ml) a 0-5 °C (hielo/acetona). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 0-5 °C y luego se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente. Se observó una temperatura exotérmica (c. 40-50 °C), acompañada por un espesamiento de la mezcla y la evolución de NO₂ en esta etapa. Se agregó ácido acético adicional (300 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~ 1.5 L), se agitó y se dejó que volviera a temperatura ambiente. El precipitado amarillo resultante se recogió mediante filtración al vacío y se secó en un desecador para proporcionar el compuesto *bis*-nitro deseado 6 como un sólido amarillo. Rendimiento = 66.7 g, 100 %. Datos analíticos: Pureza satisfactoria mediante LC/MS 3.25 min (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 517 ([M + Na]⁺, 40); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 4.32 (t, 4H, *J* = 6.0 Hz), 3.95 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 2.45-2.40 (m, 2H). Véase ref Thurston 1996.

(iii) 1',3'-Bis(4-carboxi-2-metoxi-5-nitrofenoxi) propano (7)

Una suspensión del metil éster 6 (66.7 g, 135 mmol) en THF (700 ml) se trató con NaOH 1 N (700 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa a temperatura ambiente. Después de 4 días de agitación, la suspensión se volvió una solución de color oscuro que se sometió a evaporación giratoria a presión reducida para retirar el THF. El residuo acuoso resultante se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado y el precipitado incoloro 7 se recogió y se secó bien en un horno al vacío (50 °C). Rendimiento = 54.5 g, 87%. Datos analíticos: Pureza satisfactoria mediante LC/MS 2.65 min (ES+) m/z (intensidad relativa) 489 ($[M + Na]^+$, 30); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 4.29 (t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (s, 6H), 2.30-2.26 (m, 2H).

(iv) 1,1'-(4,4'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(5-metoxi-2-nitrobenzoil))(2S,2'S)-bis(4-metilenepirrolidina-2-carboxilato) de dimetilo (8)

Se agregó una cantidad catalítica de DMF anhidro (2.4 ml) a una suspensión agitada de cloruro de oxalilo (14.7 g, 9.8 ml, 115.8 mmol, 3 eq.) y un núcleo de dímero 7 (18 g, 38.6 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (500 ml) a temperatura ambiente. Se observó efervescencia vigorosa luego de que se agregó DMF y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas en un matraz de fondo redondo que contenía un tubo de secado con cloruro de calcio. La solución resultante transparente se evaporó a presión reducida y el sólido se trituró con éter. El producto sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con éter adicional y se secó al vacío a 40 °C durante 1.5 h. Este sólido se agregó en partes a una suspensión del anillo C 3 (15.1 g, 84.9 mmol, 2.2 eq.) y TEA (19.5 g, 27 ml, 119.6 mmol, 5 eq.) en DCM seco (375 ml), manteniendo la temperatura entre -40 y -50 °C con la ayuda de un baño de hielo seco/acetonitrilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -40 °C durante 1 h y luego se permitió que se entibiara a temperatura ambiente, hasta el punto en el que la LCMS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM adicional y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso (1M, 2 x 200 ml), bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 250 ml), agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secaron ($MgSO_4$). Se quitó el DCM mediante evaporación rotatoria bajo presión reducida para proporcionar el producto como una espuma amarilla (25.72 g, 94 %). Datos analíticos: RT 1.59 min; MS (ES+) m/z (intensidad relativa) 713 ($[M + H]^+$, 100)

(v) ((Propano-1,3-diilbis(oxi))bis(5-metoxi-2-nitro-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(hidroximetil)-4-metilenepirrolidin-1-il)metanona) (9)

Se agregó borohidruro de litio sólido (3.18 g, 146 mmol, 3 eq.) en una parte a una solución del éster 8 (34.72 g, 48.7 mmol, 1 eq.) en THF seco (350 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C por 30 min y luego se dejó entibiar a temperatura ambiente, hasta el punto en que se observó la precipitación de una goma naranja. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas adicionales y luego se enfrió en un baño de hielo y se trató con agua para proporcionar una suspensión amarilla. Se agregó cuidadosamente ácido clorhídrico (1M) hasta que cesó la efervescencia. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 4) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 1), salmuera (x 1) y se secaron ($MgSO_4$). Se retiró el acetato de etilo mediante evaporación giratoria a presión reducida para obtener una espuma amarilla. Se obtuvo el producto como una espuma amarilla pálida (23.1 g, 72%) mediante purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [elución de gradiente de DCM/MeOH al 0% a 5% en incrementos de 1%]. Datos analíticos: RT 1.23 min; MS (ES+) m/z (intensidad relativa) 657 ($[M + H]^+$, 100)

(vi) ((Propano-1,3-diilbis(oxy))bis(5-metoxi-2-nitro-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidin-1-il)metanona) (10)

Una solución de alcohol de bis 9 (10 g, 15.2 mmol, 1 eq.), *t*-butildimetilsililcloruro (5.97 g, 39.6 mmol, 2.6 eq.) e imidazol (5.38 g, 79 mmol, 5.2 eq.) en DMF seco (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (500 ml) para proporcionar un precipitado amarillo. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo viscoso. La purificación mediante cromatografía en columna [biotage isolera, elución con gradiente de hexano 60 %/EtOAc 40 % a EtOAc 100 %, cartucho de 8 volúmenes de columna de 100 g snap ultra®] proporcionó el producto como una espuma amarillo (11.8 g, 88 %). Datos analíticos: RT 2.20 min; MS (ES+) m/z (intensidad relativa) 885 ($[M + H]^+$, 100), 907 ($[M + Na]^+$, 50)

(vii) ((Propano-1,3-diilbis(oxi))bis(2-amino-5-metoxi-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidin-1-il)metanona) (11)

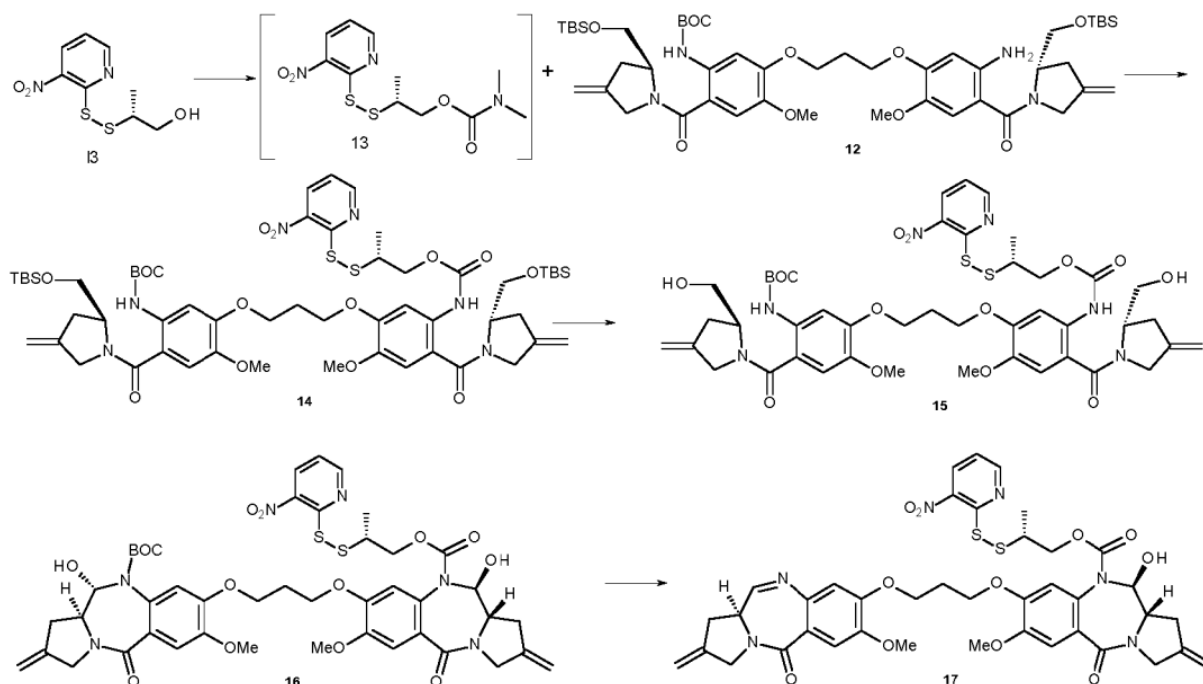
Se activó polvo de zinc (31.9 g, 488 mmol, 40 eq.) mediante activación/sonicación con HCl 1 M durante 10 min. El zinc se filtró mediante lavado con HCl 1 M, agua (x 3) y MeOH (x 2). El zinc activado se agregó a una solución del compuesto de nitro-TBS 10 (10.8 g, 12.2 mmol, 1 eq.) en MeOH (88 ml) y solución de MeOH/ácido fórmico al 5 % (440 ml). La temperatura se aumentó hasta 37 °C y la mezcla de reacción cambió de color amarillo a una solución incolora. Una vez que disminuyó el exotermo (20 min), se observó la terminación de la reacción mediante LCMS. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc. La parte de EtOAc se lavó con solución de bicarbonato saturado (x 4) [¡Advertencia efervescencia!], agua (x 1), salmuera (x 1), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión

reducida para proporcionar un sólido amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida [*n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v a EtOAc 100 % en incrementos de 10 %] proporcionó el producto como una espuma amarilla (9.5 g, 86 %). Datos analíticos: RT 2.12 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 825 ([*M* + H]⁺, 60), 847 ([*M* + Na]⁺, 30)

(viii) (5-(3-(5-amino-4-((*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-2-metoxifenoxi)propoxi)-2-((*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-4-metoxifenil)carbamato de *tert*-Butilo (**12**)

Una solución de *bis*-anilina **11** (3.27 g, 3.96 mmol) y di-*t*-butildicarbonato (0.85 g, 3.96 mmol) en THF seco (125 ml) se secó a reflujo durante 24h. La mezcla de reacción se enfrió a y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida [*n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v a EtOAc 100 % en incrementos de 10 % y luego EtOAc/MeOH 98/2 v/v] para proporcionar el producto deseado como una espuma amarilla (1.63 g, 44 %). Datos analíticos: RT 2.28 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 925 ([*M* + H]⁺, 70), 947 ([*M* + Na]⁺, 100)

(d)



(i) (2-((*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-5-(3-(4-((*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-5-(((*R*)-2-((3-nitropiridin-2-il)disulfanil)propoxi)carbonil)amino)fenoxi)propoxi)-4-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (**14**)

Se agregó trifosgeno (81 mg, 0.275 mmol, 0.36 eq.) a una solución intermedia (**13**) 0.188 g, 0.76 mmol, 1.0 eq.) y piridina seca (60.3 mg, 62 μ L, 0.76 mmol, 1.0 eq.) en DCM seco (7 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón con agitación. Después de 45 min, se trató una muestra con dietilamina y esta se analizó mediante LCMS como el carbamato de dimetilamino (**13**). Datos analíticos: RT 1.57 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 318 ([*M* + 1]⁺, 40); 340 ([*M* + Na]⁺, 100).

Luego el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido marrón/anaranjado. El sólido se redisolvió en DCM seco (7 ml) y se agregó, mediante pipeta a una solución del compuesto de *mono*-Boc (**12**) (0.642 g, 0.69 mmol, 0.91 eq.) y piridina seca (56 mg, 57 μ L, 0.71 mmol, 0.93 eq.) en DCM seco (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se trituró con et₂O (x 3) y el et₂O se evaporó para proporcionar el producto bruto como una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida 50% *n*-hexano/50% acetato de etilo] proporcionó el producto deseado como una espuma amarilla (0.73 g, 88 %). Datos analíticos: [α]_D²⁵ = -9.6° (c = 0.31, hplc CHCl₃); RT 2.37 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 1197 ([*M* + 1]⁺, 40); 1219 ([*M* + Na]⁺, 100).

(ii) (2-((*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-5-(3-(4-((*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilenepirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-5-(((*R*)-2-((3-nitropiridin-2-il)disulfanil)propoxi)carbonil)amino)fenoxi)propoxi)-4-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (**15**)

Una solución de AcOH/H₂O (18 ml/6 ml) se agregó a una solución del compuesto de *bis*-TBS (**14**) en THF (6 ml). La

solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, se diluyó con H₂O (xs) y el pH se ajustó hasta 8 con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (250 ml), agua (250 ml), salmuera saturada (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida para proporcionar una espuma amarilla. Se obtuvo el producto como una espuma amarilla pálida (0,477 g, 87%) mediante purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [acetato de etilo/MeOH al 0 % a 5 % en incrementos de 1 %]. Datos analíticos: RT 1.57 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 969 ([*M* + 1]⁺, 100); 991 ([*M* + Na]⁺, 40).

(iii) (11*S*,11*aS*)-11-hidroxi-8-(3-(((11*S*,11*aS*)-11-hidroxi-7-metoxi-2-metileno-10-(((*R*)-2-((3-nitropiridin-2-il)disulfanil)propoxi)carbonil)-5-oxo-2,3,5,10,11,11*a*-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)propoxi)-7-metoxi-2-metileno-5-oxo-2,3,11,11*a*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina-10(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**16**)

Una solución de alcohol de *bis* **15** (0.462 g, 2.1 mmol, 1.0 eq.), diacetoxiidobenceno (0.338 g, 1.05 mmol, 2.2 eq.) y TEMPO (18 mg, 0.11 mmol, 0.24 eq.) en DCM seco (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante un total de 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de tiosulfato de sodio saturado, solución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera saturada, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido (0.355 g, 77 %) mediante purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [CHCl₃/MeOH al 0 % a 3.5 % en incrementos de 0.5 %]. Datos analíticos: RT 1.63 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 965 ([*M* + 1]⁺, 60); 987 ([*M* + Na]⁺, 65).

(iv) (*R*)-2-((3-Nitropiridin-2-il)disulfanil)propil (11*S*,11*aS*)-11-hidroxi-7-metoxi-8-(3-(((*S*)-7-metoxi-2-metileno-5-oxo-2,3,5,11*a*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)propoxi)-2-metileno-5-oxo-2,3,11,11*a*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina-10(5*H*)-carboxilato (**17**)

Se agregó una solución fría de TFA_(aq) al 95 % (4 ml) al compuesto protegido con Boc **16** (0.177 g, 0.18 mmol, 1.0eq) que se había enfriado hasta 0 °C (baño de hielo). La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 25 min. la mezcla de reacción se colocó con pipeta en una mezcla de hielo/NaHCO₃ saturado (200 ml) para proporcionar una solución con pH 8. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (4 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto se trituró con et₂o para proporcionar un producto amarillo (0.155 g, 100 %). Datos analíticos: TA 6.04 min; MS (ES⁺) *m/z* (intensidad relativa) 847 ([*M* + 1]⁺, 100).

Ejemplo 2 - Conjugación

Conjugado de Trastuzumab-17

Se agregó una solución 50 mM de clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) en solución salina amortiguada con fosfato, pH 7.4 (PBS), (50 equivalentes molares/anticuerpo, 6.7 micromoles, 133 µL) a una solución de 4.6 ml de anticuerpo Trastuzumab (20 mg, 133 nanomoles) en amortiguador de reducción que contenía PBS y ácido etilendiaminetetraacético 1 mM (EDTA) y una concentración final de anticuerpo de 4.35 mg/ml. La mezcla de reacción se agitó a +37°C durante 3 horas (o hasta que se observó reducción total mediante UHPLC) en una incubadora con agitación suave (<100 rpm). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el anticuerpo reducido se intercambió con amortiguador, a través de centrifugación con filtro de rotación, en un amortiguador de reoxidación que contenía PBS pH 7 y EDTA 1mM para retirar todo el agente reductor excedente. Se añadió una solución 50 mM de ácido deshidroascórbico (DHAA, 30 equivalentes molares / anticuerpo, 4 micromoles, 79 µL) en DMSO y la mezcla de reoxidación se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave (<100 rpm) a concentración de anticuerpo de 2.8 mg/ml (o más DHAA añadido y la reacción se dejó durante más tiempo hasta que la reoxidación completa de los tioles de cisteína para reformar los disulfuros de cisteína entre cadenas se observó mediante UHPLC). La mezcla de reoxidación se centrifugó durante 3 minutos a 4000 rpm y luego se filtró en condiciones estériles y se diluyó en un tampón de conjugación que contenía PBS pH 7.4, EDTA 1 mM para una concentración de anticuerpo final de 2.6-2.8 mg/ml. El compuesto 17 se añadió como una solución de DMSO (15 equivalentes molares/anticuerpo, 2 micromoles, en 0.5 ml de DMSO) a 7 ml de esta solución de anticuerpo reoxidado (20 mg, 133 nanomoles) para una concentración final de DMSO al 10 % (v/v) . La solución se agitó durante 4 días a + 37°C y luego se diluyó a > 50 ml en PBS, se purificó mediante filtración por centrifugación usando un filtro de giro MWCO Amicon Ultracell de 50 kDa de 15 ml, se filtró en condiciones estériles y se analizó.

Análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando una columna TSKgel Butyl-NPR 4.6 mm ID 35 mm L eluyendo con un gradiente de Sodiufosfato 25 mM, sulfato de amonio 1.25 M, pH 5.5 y Sodiufosfato 25 mM, isopropanol al 25% en una muestra pura de Conjugado a 214 nm y 330 nm (Compuesto **17** específico) muestra anticuerpo no conjugado y una mezcla de molécula única de Compuesto **17** y dos moléculas de Compuesto **17**, consistente con una relación de fármaco por anticuerpo (DAR) de 1.57 moléculas de Compuesto **17** por anticuerpo.

Análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando un Tosoh Bioscience TSKgel SuperSW mAb HTP 4 µm 4.6 x 150 mm columna (con una columna protectora de 4 µm 3,0 x 20 mm) eluyendo con 0.3 ml/minuto tampón SEC filtrado estéril que contiene fosfato potásico 200 mM pH 6,95, cloruro de potasio 250 mM y isopropanol al 10 % (v/v) en una muestra de ADC a 280 nm muestra una pureza de monómero superior a 94 %. El análisis UHPLC SEC

proporciona una concentración de ADC final 1.31 mg/ml en 12 ml, una masa de ADC obtenida es 15.72 mg (79 % de rendimiento).

Conjugado de HLL2-17

Se añadió una solución 50 mM de DTT (Dithiothreitol) en solución salina tamponada con fosfato, pH 7.4 (PBS) (40 equivalentes molares / anticuerpo, 40 micromoles, 825 µL) a una solución de 37.5 ml de anticuerpo HLL2 (150 mg, 1 micromol) en tampón de reducción que contiene PBS y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM y una concentración de anticuerpo final de 4 mg/ml. La mezcla de reducción se incubó a temperatura ambiente durante la noche con agitación suave (135 rpm). El anticuerpo reducido se intercambió con tampón contra PBS, EDTA 1 mM para eliminar el exceso de DTT mediante TFF (casete de fibra hueca de 115 cm² de Spectrum Labs con corte de peso molecular de 50 kDa) y se filtró antes de la reoxidación. Después de la concentración de anticuerpo de diafiltración TFF se lleva a 1.5 mg/ml. Se añadió una solución 50 mM de ácido deshidroascórbico (DHAA, 15 equivalentes molares/anticuerpo, 13.9 micromoles, 0,28 ml) en DMSO y la mezcla de reoxidación se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente con agitación suave (<150 rpm). La mezcla de reoxidación se filtró luego en condiciones estériles; Se obtuvieron 128 mg de anticuerpo (85 ml como solución de 1.5 mg/ml), 14 ml de los cuales se tomaron para conjugación (20 mg, 0,14 micromoles). El anticuerpo reducido se intercambió con tampón en tampón de fosfato 0.1 M pH 8.0 usando un dispositivo de filtro centrífugo Amicon Ultra-30K (Millipore, 30 000 NMWL). El compuesto 17 se añadió como una solución de DMSO (10 equivalentes molares/anticuerpo, 0.33 micromoles en 0.133 ml de DMSO) a 14 ml de la solución de anticuerpo reoxidado. La mezcla de conjugación se completó con 1,27 ml de DMSO para llevar la concentración final de DMSO al 10 % (v/v) y se incubó durante 7 días a 37 °C bajo agitación suave (135 rpm). Luego se eliminó el fármaco libre del conjugado anticuerpo-fármaco mediante diafiltración extensa en PBS usando un dispositivo de filtro de giro (filtro centrífugo Amicon Ultra-30K). La mezcla de conjugación resultante se filtró en condiciones estériles y se analizó mediante UHPLC.

El análisis de UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando una columna TSKgel Butyl-NPR de 4.6 mm ID35 mm L eluyendo con un gradiente de fosfato de sodio 25 mM - sulfato de amonio 1.25 M - pH 5.5 y 25 mM de fosfato de sodio - 25 % de isopropanol en una muestra pura de HLL2 - Maia-SG3521 a 214 nm y 330 nm (Compuesto 17 específico) muestra un pico principal (tiempo de retención 3.15 min) y es consistente con una relación fármaco por anticuerpo (DAR) de 2 moléculas de Compuesto 17 por anticuerpo.

Análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando un Tosoh Bioscience TSKgel SuperSW mAb HTP 4 µm 4.6 x 150 mm columna (con una columna protectora de 4 µm 3,0 x 20 mm) eluyendo con 0.3 ml/minuto tampón SEC filtrado estéril que contiene fosfato potásico 200 mM pH 6,95, cloruro de potasio 250 mM y isopropanol al 10 % (v/v) en una muestra de ADC a 280 nm muestra una pureza de monómero superior a 96%. El análisis UHPLC SEC proporciona una concentración de ADC final 1.79 mg/ml en 9.5 ml, una masa de ADC obtenida es 17 mg (81% de rendimiento).

Conjugado de R347-17

Se añadió una solución 50 mM de hidrocloreuro de tris (2-carboxietil) fosfina (TCEP) en solución salina tamponada con fosfato, pH 7.4 (PBS) (40 equivalentes molares/anticuerpo, 53 micromoles, 1.068 ml a 50 mM) a una solución de 14.2 ml de Anticuerpo R347 (200 mg, 1.33 micromoles) en tampón de reducción que contiene PBS y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM y una concentración de anticuerpo final de 4.0 mg / ml. La mezcla de reducción se calentó a + 37 °C durante 4.5 horas (o hasta que se observó la reducción total mediante UHPLC) en una incubadora con agitación suave (<100 rpm). Después de enfriar a temperatura ambiente, el anticuerpo reducido se intercambió con tampón, a través de la unidad de filtración de flujo tangencial (TFF) utilizando mPES, filtro de fibra MidiKros® de 30 kDa con 115 cm² de superficie, en un tampón de reoxidación que contenía PBS pH 7.4 y EDTA 1 mM para eliminar todo el exceso de agente reductor. El anticuerpo reducido se centrifugó durante 3 minutos a 4000 rpm y luego se filtró usando un filtro de membrana de 0.45 µm. Se añadió una solución 50 mM de ácido deshidroascórbico (DHAA, 15 equivalentes molares / anticuerpo, 20 micromoles, 400 µL a 50 mM) en DMSO y la mezcla de reoxidación se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente con agitación suave (<100 rpm) a concentración de anticuerpo de 2.6 mg/ml (o hasta que la reoxidación completa de los tioles de cisteína para reformar los disulfuros de cisteína entre cadenas se observó mediante UHPLC). La mezcla de reoxidación se centrifugó durante 3 minutos a 4000 rpm y luego se filtró en condiciones estériles usando un filtro de membrana de 0.2 µm. A eso se le agregaron 4 ml de NaHCO₃ 1.0 M para ajustar el pH de la solución de anticuerpo a 8.0. El compuesto 17 se añadió como una solución de DMSO (10 equivalentes molares/anticuerpo, 13.3 micromoles, en 7.7 ml de DMSO) a 90 ml de esta solución de anticuerpo reoxidado (200 mg, 13.3 micromoles) para una concentración final de DMSO al 10 % (v/v) . La solución se agitó durante 2-4 días a + 37°C y se calculó la extensión de la relación fármaco por anticuerpo (DAR) mediante UHPLC-HIC.

La purificación del ADC se realizó con AKTA Start usando una columna de hidroxiapatita de cerámica de tipo II de 5 ml preenvasado de Bio-Rad. ~ 65 mg de ADC bruto se diluyeron con 150 ml de fosfato de sodio 10 mM, pH 6.0 y luego se cargaron en la columna a 2 ml/min. Los ADC se eluyeron con 50 % de fosfato de sodio 10 mM, NaCl 2 M, pH 6.0 sobre 8 CV. Cada fracción se analizó por UHPLC-SEC para su contenido monomérico y las fracciones con > 95 % de pureza monomérica se agruparon y almacenaron a +4 °C. Posteriormente, se realizaron dos ejecuciones de

purificación más. El proceso completo de la conjugación de R347 con el Compuesto **17** se repitió una vez más con 200 mg de anticuerpo y se purificó adicionalmente con una columna CHT. En total, las fracciones de las seis ejecuciones de purificación se combinaron y luego se intercambió el tampón sobre Histidina 25 mM, sacarosa 200 mM, pH 6,0, mediante TFF usando mPES, filtro de fibra MidiKros® de 30 kDa con 115 cm² de área superficial.

Análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando una columna TSKgel Butyl-NPR 4.6 mm ID 35 mm L eluyendo con un gradiente de Sodiufosfato 25 mM, sulfato de amonio 1.25 M, pH 5.5 y Sodiufosfato 25 mM, isopropanol al 25% en una muestra pura de Conjugado a 214 nm y 330 nm (Compuesto **17** específico) muestra anticuerpo no conjugado y una mezcla de molécula única de Compuesto **17** y dos moléculas de Compuesto **17**, consistente con una relación de fármaco por anticuerpo (DAR) de 1.61 moléculas de Compuesto **17** por anticuerpo.

Análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando un Tosoh Bioscience TSKgel SuperSW mAb HTP 4 µm 4.6 x 150 mm columna (con una columna protectora de 4 µm 3,0 x 20 mm) eluyendo con 0.3 ml/minuto tampón SEC filtrado estéril que contiene fosfato potásico 200 mM pH 6,95, cloruro de potasio 250 mM y isopropanol al 10 % (v/v) en una muestra de ADC a 280 nm muestra una pureza de monómero superior a 98%. El análisis UHPLC SEC proporciona una concentración de ADC final 2.20 mg/ml en 117 ml, una masa de ADC obtenida es 257 mg (64% de rendimiento).

Ejemplo 3 - Prueba in vitro

Se aspiró medio de cultivo subconfluyente (80-90 % de confluencia) en un matraz T75 y el matraz se enjuagó con PBS (aproximadamente 20 ml) y se vació. Se añadió tripsina-EDTA (5 ml), el matraz se devolvió a la incubadora gaseada a 37 °C durante aproximadamente 5 minutos, luego se golpeó bruscamente para desalojar y disociar las células del plástico. La suspensión celular se transfirió a un tubo de centrifuga de tapa de rosca estéril de 50 ml, se diluyó con medio de crecimiento hasta un volumen final de 15 ml, luego se centrifugó (400 g durante 5 minutos). El sobrenadante se aspiró y el sedimento se resuspendió en 10 ml de medio de cultivo. Puede ser necesario repetir el pipeteo para producir suspensiones de células monodispersas. La concentración celular y la viabilidad se miden en células teñidas con células de tripano azul, usando un hemocitómetro. Las células se diluyeron hasta 2x10⁵/ml, se dispensaron (50 µl/pocillo) en placas de fondo plano de 96 pocillos y se incubaron durante la noche antes de su uso.

Se preparó una solución madre (1 ml) de conjugado de fármaco de anticuerpo (ADC) (20µg/ml) por dilución de ADC esterilizado por filtración en medio de cultivo celular. Se realizó un conjunto de diluciones 8x10 veces de ADC de reserva en una placa de 24 pocillos mediante transferencia en serie de 100 µl en 900 µl de medio de cultivo celular.

Se dispensó la dilución de ADC (50 µl/pocillo) en 4 pocillos replicados de la placa de 96 pocillos, que contenía 50 µl de suspensión celular sembrada el día anterior. Los pocillos de control recibieron 50 µl de medio de cultivo celular.

La placa de 96 pocillos que contenía células y ADC se incubó a 37 ° C en un incubador con gas CO₂ durante el tiempo de exposición.

Al final del período de incubación, la viabilidad celular se midió mediante el ensayo MTS. Se dispensó MTS (Promega) (20µl por pocillo) en cada pocillo y se incubó durante 4 horas a 37°C en la incubadora con gas CO₂. Se midió la absorbancia de los pocillos a 490 nm. El porcentaje de supervivencia celular se calculó a partir de la absorbancia media en los 4 pocillos tratados con ADC en comparación con la absorbancia media en los 4 pocillos de control no tratados (100%). La IC₅₀ se determinó a partir de los datos de dosis-respuesta usando GraphPad Prism usando el algoritmo de ajuste de curva no lineal: sigmoidal, 4PL X es log (concentración).

Línea celular	Descripción	Exposición a ADC	Medio de crecimiento celular
SKBR3	Carcinoma de mama	4 días	McCoys con Glutamax, 10% FBS
BT474	Carcinoma de mama	5 días	DMEM con glutamax, 10% FBS
NCIN87	Carcinoma gástrico	7 días	RPMI 1640 con glutamax, 10% FBS

ADC	DAR	IC ₅₀ (µg/ml) en:		
		BT474	NCI-N87	SKBR3
trastuzumab-17	1.55	>1	0.030	0.19

Ejemplo 5

Ratones

Los ratones inmunodeficientes combinados femeninos severos (Fox Chase SCID®, C.B-17/lcr-Prkdcscid, Charles River) tenían diez semanas de edad con un rango de peso corporal (BW) de 16.2 a 21.9 gramos en el día 1 del estudio. Los animales fueron alimentados con agua *ad libitum* (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y NIH 31 Modified e Irradiated Lab Diet® que consistía en 18.0 % de proteína bruta, 5.0 % de grasa bruta y 5.0 % de fibra bruta. Los ratones se alojaron en lechos de animales de laboratorio Enricho'cobs™ irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de

luz de 12 horas a 20-22 °C (68-72 °F) y 40-60 % de humedad. CR Discovery Services cumple específicamente con las recomendaciones de *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* con respecto a la restricción, la cría, los procedimientos quirúrgicos, la regulación de alimentos y fluidos, y la atención veterinaria. El programa de cuidado y uso de animales de CR Discovery Services está acreditado por la Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC), que asegura el cumplimiento de las normas aceptadas para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Cultivo de células tumorales

Se cultivaron células de linfoma de carcinoma gástrico NCI-N87 humano en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina 100 unidades/ml, sulfato de estreptomicina 100 µg/ml y gentamicina 25 µg/ml. Las células se cultivaron en matraces de cultivo tisular en una incubadora humidificada a 37 °C, en una atmósfera de 5 % de CO₂ y 95 % de aire.

Implante in vivo y crecimiento tumoral

Las células NCI-N87 utilizadas para la implantación se recogieron durante el crecimiento de la fase logarítmica y se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene Matrigel™ al 50% (BD Biosciences). El día del implante tumoral, cada ratón de prueba (ratones SCID como en el Ejemplo 6) se inyectó subcutáneamente en el flanco derecho con 1x10⁷ células (0.1 ml de suspensión celular) y se controló el crecimiento tumoral a medida que el tamaño promedio se acercaba al rango objetivo de 100 a 150 mm³. Once días más tarde, designado como Día 1 del estudio, los ratones se clasificaron de acuerdo con el tamaño del tumor calculado en once grupos, cada uno compuesto por diez animales con volúmenes tumorales individuales que varían de 88 a 144 mm³ y volúmenes tumorales medios grupales de 119-121 mm³. Los tumores se midieron en dos dimensiones usando pinzas, y el volumen se calculó usando la fórmula:

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 0.5 (w^2 \times l)$$

donde *w* = ancho y *l* = longitud, en mm, del tumor. El peso del tumor puede estimarse con la suposición de que 1 mg es equivalente a 1 mm³ del volumen del tumor.

Tratamiento 1

El tratamiento comenzó el día 1 en grupos de ratones (n=10) con tumores subcutáneos NCI-N87 establecidos (108-144 mm³). Trastuzumab-17 se administró por vía intravenosa una vez en el día 1 (qd x 1) en dos dosis (0.3 y 1 mg/kg). Un grupo tratado con vehículo sirvió como grupo de control para el análisis de eficacia. Los tumores se midieron dos veces por semana hasta que el estudio finalizó el día 81. Cada ratón fue sacrificado cuando su tumor alcanzó el volumen del criterio de valoración de 800 mm³ o en el último día, lo que ocurriera primero. El tiempo hasta el criterio de valoración (TTE) se calculó para cada ratón.

El resultado del tratamiento se determinó a partir del porcentaje de retraso del crecimiento tumoral (% TGD), definido como el porcentaje de aumento en la TTE mediana para ratones tratados versus control, con diferencias entre los grupos consideradas estadísticamente significativas a $P \leq 0.05$ utilizando el análisis de supervivencia logarítmico. Los ratones se controlaron para respuestas de regresión completa (CR) y regresión parcial (PR).

La tolerabilidad del tratamiento se evaluó mediante mediciones de peso corporal y observación frecuente para detectar signos de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. La tolerabilidad del tratamiento se evaluó mediante mediciones de peso corporal y observación frecuente para detectar signos de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Todos los regímenes fueron aceptablemente tolerados.

La TTE mediana para los controles tratados con vehículo fue de 40.7 días, estableciendo un TGD máximo posible de 40.3 días (99 %) para el estudio de 81 días. Trastuzumab-17 no produjo efecto terapéutico a 0.3 mg / kg, pero a 1 mg/kg produjo una TTE mediana de 52.7 días equivalente a un TGD de 12 días o 29 %.

Los resultados se ilustran en la Figura 1.

Tratamiento 2

El tratamiento comenzó el día 1 en grupos de ratones (n=10) con tumores subcutáneos NCI-N87 establecidos (108-172 mm³). Trastuzumab-17 se administró por vía intravenosa una vez en el día 1 (qd x 1) en dos dosis (3 y 5 mg/kg). Un grupo tratado con vehículo sirvió como grupo de control para el análisis de eficacia. Los tumores se midieron dos veces por semana hasta que el estudio finalizó el día 81. Cada ratón fue sacrificado cuando su tumor alcanzó el volumen del criterio de valoración de 800 mm³ o en el último día, lo que ocurriera primero. El tiempo hasta el criterio de valoración (TTE) se calculó para cada ratón.

El resultado del tratamiento se determinó a partir del porcentaje de retraso del crecimiento tumoral (% TGD), definido

como el porcentaje de aumento en la TTE mediana para ratones tratados versus control, con diferencias entre los grupos consideradas estadísticamente significativas a $P \leq 0.05$ utilizando el análisis de supervivencia logarítmico. Los ratones se controlaron para respuestas de regresión completa (CR) y regresión parcial (PR).

- 5 La tolerabilidad del tratamiento se evaluó mediante mediciones de peso corporal y observación frecuente para detectar signos de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. La tolerabilidad del tratamiento se evaluó mediante mediciones de peso corporal y observación frecuente para detectar signos de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Todos los regímenes fueron aceptablemente tolerados.
- 10 La TTE mediana para los controles tratados con vehículo fue de 45.2 días, estableciendo un TGD máximo posible de 35.7 días (79%) para el estudio de 80 días. Trastuzumab-17 a 3 mg/kg produjo una TTE mediana de 69.8 días, equivalente a un TGD de 24.6 días o 54 %. Un ADC-SG3521 de 5 mg/kg produjo una TTE mediana de 78 días equivalente a un TGD de 32.8 días o 72 %.
- 15 Trastuzumab-17, a 5 mg/kg produjo cinco regresiones parciales (PR). Los resultados se ilustran en la Figura 2.

Ejemplo 6

- 20 Se inyectaron ratones hembra SCID CB.17, de diez semanas, con 0.1 ml de 1×10^7 células JIMT-1 en Matrigel al 50% por vía subcutánea en el flanco derecho. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 100-150 mm³, comenzó el tratamiento. Los ratones se pesaron dos veces por semana. El tamaño del tumor se midió dos veces por semana. Los animales fueron monitoreados individualmente. El criterio de valoración del experimento fue un volumen tumoral de 1000 mm³ o 59 días, lo que ocurriera primero.
- 25 Se inyectaron grupos de 10 ratones xenoinjertados i.v. con 0.2 ml por 20 g de peso corporal de Trastuzumab-17, en solución salina tamponada con fosfato (vehículo) o con 0.2 ml por 20 g de peso corporal del vehículo solo. La concentración de Trastuzumab-17 se ajustó para administrar 1 o 3 mg de Trastuzumab-17/kg de peso corporal en una sola dosis.
- 30 La Figura 3 muestra el efecto sobre el volumen tumoral medio en grupos de 10 ratones dosificados con Trastuzumab-17 a 1 o 3 mg/kg en comparación con el control del vehículo.

35 Todos los regímenes fueron aceptablemente tolerados con poca pérdida de peso corporal. La mediana del tiempo hasta el punto final (TTE) para los controles tratados con vehículo fue de 48.4 días, estableciendo un posible retraso máximo en el crecimiento tumoral (TGD) de 10.6 días (22 %) para el estudio de 59 días. El régimen de 1 mg/kg dio como resultado un TGD de 8.9 días (18 %), que fue estadísticamente significativo de los controles ($p < 0.05$). Además, el régimen de 1 mg / kg tuvo tres de diez sobrevivientes de 59 días y produjo un beneficio de supervivencia significativo en comparación con los controles ($p < 0.05$). El régimen de 3 mg/kg dio como resultado el TGD significativo máximo posible (frente a controles, $p < 0.01$), tuvo seis de diez sobrevivientes de 59 días y produjo un beneficio de supervivencia que fue estadísticamente significativamente diferente de los controles tratados con vehículo ($p < 0.01$).

Ejemplo 7 - Estudios de toxicidad/índice terapéutico

Ensayo en ratas:

- 45 Se utilizó un estudio de toxicidad de dosis única para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y el perfil de seguridad de Trastuzumab-17. Se dosificaron ratas macho Sprague Dawley (Harlan, Inc) una vez mediante inyección intravenosa en bolo lento a través de la vena de la cola. Los parámetros evaluados durante el estudio incluyeron la mortalidad, los exámenes físicos, las observaciones de la jaula, los pesos corporales, los cambios en el peso corporal, la patología clínica (química clínica, hematología y coagulación) y los hallazgos de la patología macroscópica. Todos los animales fueron sacrificados el día de ensayo (SD) 29.

Grupo	Tratamiento	Dosis Vía	Dosis (mg/kg)	Frecuencia	Ratas macho
					Estudio principal
					N
1	Trastuzumab-17	IV	4	Única	5
3	Trastuzumab-17	IV	6	Única	5
5	Trastuzumab-17	IV	9	Única	5
7	Trastuzumab-17	IV	15	Única	5
9	Trastuzumab-17	IV	18	Única	5
11	Trastuzumab-17	IV	23	Única	5
Vehículo para dilución = 25 mM de histidina-HCl, 7 % de sacarosa, 0.02 % de polisorbato 80, pH 6.0					

La tolerabilidad se determinó en función de los puntos finales de toxicidad, incluida la pérdida de peso corporal (> 10%) y la supresión de la médula ósea. Basándose en los hallazgos adversos mínimos a la dosis alta, se determinó que la dosis máxima tolerada (MTD) en la rata después de una dosis única de Trastuzumab-17 era el nivel de dosis más alto evaluado de 23 mg/kg.

Índice terapéutico

El índice terapéutico puede calcularse dividiendo la dosis única tolerada máxima (MTD) del ADC no dirigido en la rata, por la dosis única eficaz mínima (MED) de un ADC específico. El MED es la dosis única necesaria para lograr la estasis tumoral en un modelo in vivo a los 28 días (para xenoinjerto NCI-N87).

Por lo tanto, para los conjugados del compuesto 17, el índice terapéutico es la MTD de 23 mg / kg dividida por la MED que es aproximadamente 4 mg / kg (véase la figura 2 a los 28 días), dando un índice terapéutico de 5.75.

Estudio en macaco Cynomolgus:

Se realizó un estudio de Toxicidad por dosis única no GLP en monos macacos Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) de origen camboyano después de una única inyección en bolo intravenoso (IV) de Trastuzumab-17. Los animales (n = 1) se trataron a niveles de dosis de 4, 6 y 9 mg/kg para determinar la dosis máxima tolerada. Los animales se dosificaron mediante inyección intravenosa en bolo lento a través de la vena safena con material de prueba (Trastuzumab-17). La necropsia se realizó 65 días después del inicio de la dosificación.

Grupo	Tratamiento	Dosis Vía	Dosis (mg/kg)	Frecuencia	Cyno macho
					Estudio principal N
1	Trastuzumab-17	IV	4	Única	1
2	Trastuzumab-17	IV	6	Única	1
3	Trastuzumab-17	IV	9	Única	1

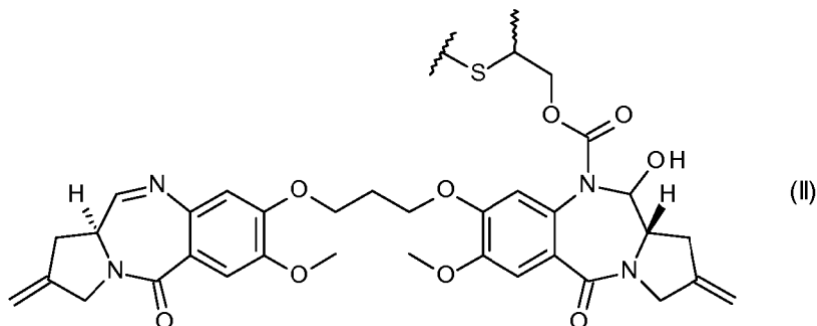
Los animales tratados con 9 mg/kg fueron sacrificados antes del final del estudio en condiciones clínicas pobres. Por el contrario, Trastuzumab-17 a 6 mg/kg fue bien tolerado y todos los animales sobrevivieron hasta la necropsia programada. Con base en las observaciones a 9 mg/kg y signos mínimos de toxicidad en la siguiente dosis más baja, la MTD de Trastuzumab-17 en cynos fue de 6 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de la fórmula I:



en la que L es una unidad de ligando, D es una unidad de enlazador de fármacos de la fórmula II:



en la que
p es un número entero de 1 a 20.

2. Un conjugado de acuerdo con la reivindicación 1, donde la unidad de ligando es un anticuerpo o un fragmento activo de este.

3. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo son un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo para un antígeno asociado a tumores.

4. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo son un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados a tumores o receptores de la superficie celular seleccionados de (1)-(88):

- (1) BMPR1B;
- (2) E16;
- (3) STEAP1;
- (4) 0772P;
- (5) MPF;
- (6) Napi3b;
- (7) Sema 5b;
- (8) PSCA hlg;
- (9) ETBR;
- (10) MSG783;
- (11) STEAP2;
- (12) TrpM4;
- (13) CRIPTO;
- (14) CD21;
- (15) CD79b;
- (16) FcRH2;
- (17) HER2;
- (18) NCA;
- (19) MDP;
- (20) IL20R-alfa;
- (21) Brevican;
- (22) EphB2R;
- (23) ASLG659;
- (24) PSCA;
- (25) GEDA;
- (26) BAFF-R;
- (27) CD22;
- (28) CD79a;
- (29) CXCR5;
- (30) HLA-DOB;
- (31) P2X5;

- (32) CD72;
- (33) LY64;
- (34) FcRH1;
- (35) IRTA2;
- 5 (36) TENB2;
- (37) PSMA – FOLH1;
- (38) SST;
- (38.1) SSTR2;
- (38.2) SSTR5;
- 10 (38.3) SSTR1;
- (38.4) SSTR3;
- (38.5) SSTR4;
- (39) ITGAV;
- (40) ITGB6;
- 15 (41) CEACAM5;
- (42) MET;
- (43) MUC1;
- (44) CA9;
- (45) EGFRvIII;
- 20 (46) CD33;
- (47) CD19;
- (48) IL2RA;
- (49) AXL;
- (50) CD30 - TNFRSF8;
- 25 (51) BCMA - TNFRSF17;
- (52) CT Ags – CTA;
- (53) CD174 (Lewis Y) - FUT3;
- (54) CLEC14A;
- (55) GRP78 – HSPA5;
- 30 (56) CD70;
- (57) antígenos específicos de células madre;
- (58) ASG-5;
- (59) ENPP3;
- (60) PRR4;
- 35 (61) GCC – GUCY2C;
- (62) Liv-1 – SLC39A6;
- (63) 5T4;
- (64) CD56 – NCMA1;
- (65) CanAg;
- 40 (66) FOLR1;
- (67) GPNMB;
- (68) TIM-1 – HAVCR1;
- (69) RG-1/mindina diana de tumor de próstata – Mindina/RG-1
- (70) B7-H4 – VTCN1;
- 45 (71) PTK7;
- (72) CD37;
- (73) CD138 – SDC1;
- (74) CD74;
- (75) Claudinas – CL
- 50 (76) EGFR;
- (77) Her3;
- (78) RON - MST1R;
- (79) EPHA2;
- (80) CD20 – MS4A1;
- 55 (81) Tenascina C – TNC
- (82) FAP;
- (83) DKK-1;
- (84) CD52;
- (85) CS1 - SLAMF7;
- 60 (86) Endogлина – ENG;
- (87) Anexina A1 – ANXA1;
- (88) V-CAM (CD106) - VCAM1.

5. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo son un anticuerpo modificado con cisteína.

6. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde p es un número entero de 1 a 8.

7. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 6, donde p es 1, 2, 3 o 4.

8. Una composición que comprende una mezcla de conjugados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde p promedio en la mezcla de los compuestos conjugados es alrededor de 1 a alrededor de 8.

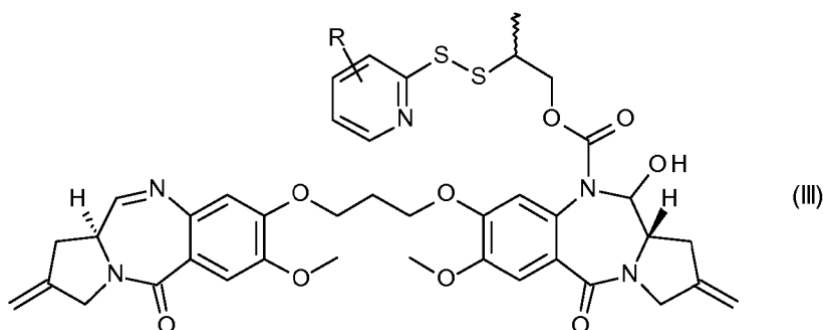
9. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia.

10. Una composición farmacéutica, comprendiendo el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un diluyente, un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

11. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto.

12. El conjugado para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad tratada es cáncer.

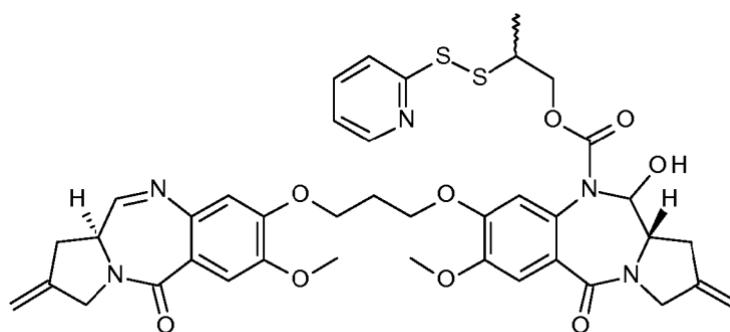
13. Un compuesto de fórmula III:



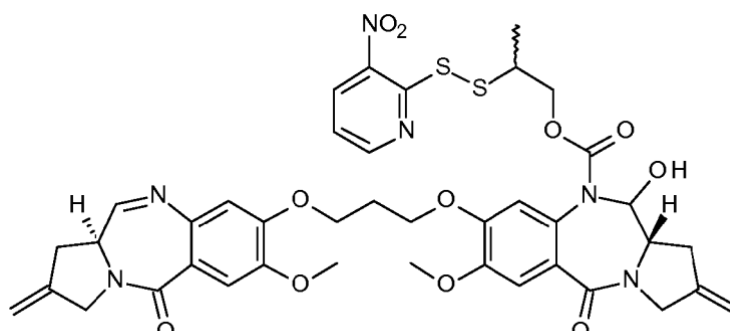
en la que

R es un sustituyente -NO₂ opcional que puede estar en cualquier posición del anillo disponible.

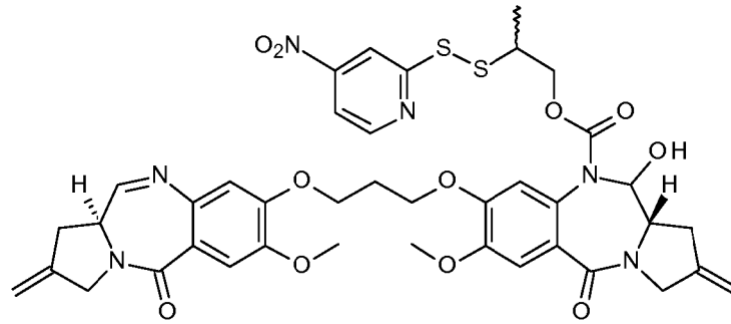
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es A:



o B:



o C:



- 5 15. Un método de síntesis de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa de conjugar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 con un agente de unión celular.

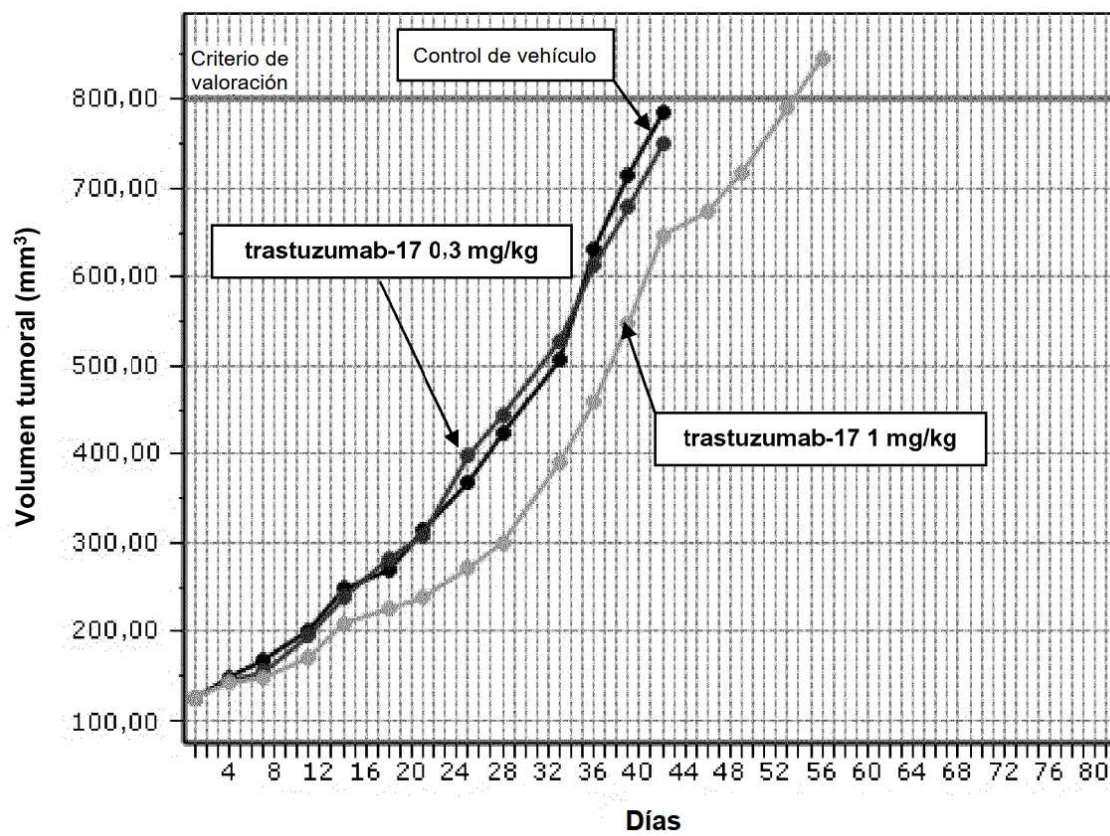


Fig. 1

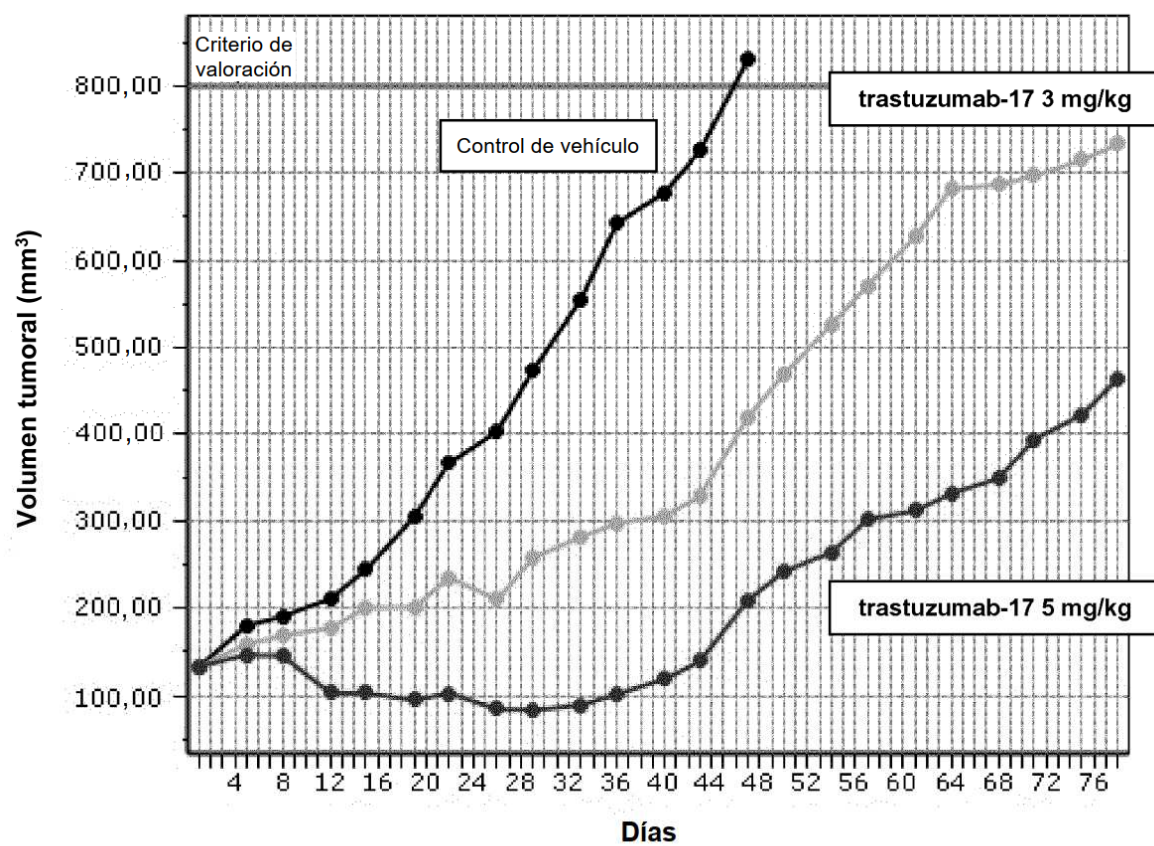


Fig. 2

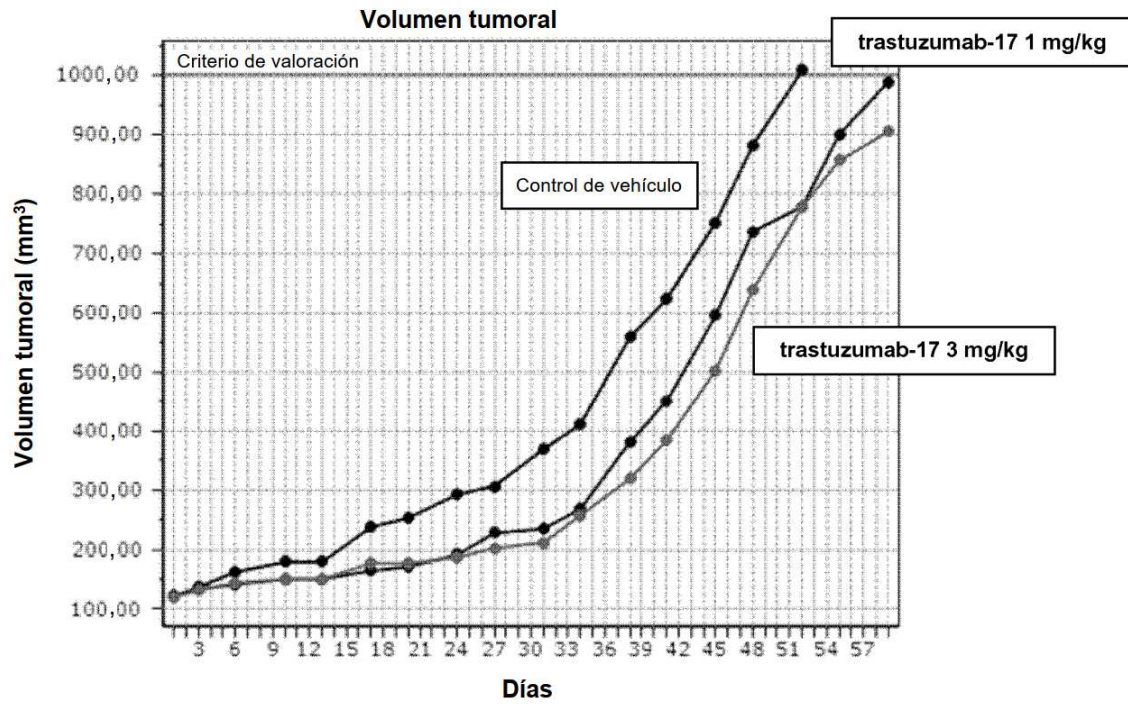


Fig. 3