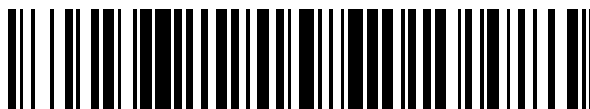


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 869**

51 Int. Cl.:

A61K 47/68 (2007.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2014** **PCT/EP2014/071792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015** **WO15052322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2014** **E 14793027 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3054990**

54 Título: **Pirrolobenzodiazepinas y conjugados de las mismas**

30 Prioridad:

11.10.2013 GB 201317982

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HOWARD, PHILIP, WILSON;
EZEADI, EBELE;
D'HOOGHE, FRANCOIS;
PATEL, NEKI y
KEMP, GARY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 728 869 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

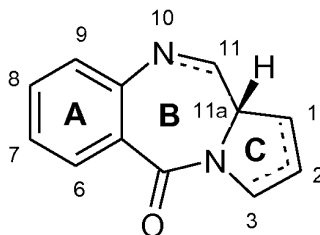
Pirrolobenzodiazepinas y conjugados de las mismas

- 5 La presente invención se refiere a pirrolobenzodiazepinas (PBD), en particular, a pirrolobenzodiazepinas que tienen un grupo protector N10 lábil, en forma de un enlazador a un agente de unión a células.

Antecedentes de la invención

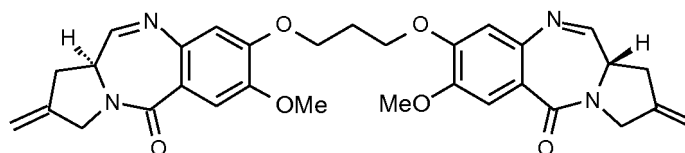
10 *Pirrolobenzodiazepinas*

Algunas pirrolobenzodiazepinas (PBD) tienen la capacidad de reconocer y unirse a secuencias específicas de ADN; la secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral de PBD, antramycin, fue descubierto 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 entonces, se ha informado sobre una cantidad de PBD de origen natural y se han desarrollado más de 10 rutas sintéticas para varios análogos (Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994); Antonow, D. y Thurston, D.E., Chem. Rev. 2011 111 (4), 2815-2864). Los miembros de la familia incluyen abeimicina (Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), chicamicina (Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (Patente Japonesa 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)), protracacina (Shimizu, et al., J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley y 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:



Se diferencian en el número, tipo y posición de los sustituyentes, tanto en sus anillos A aromáticos como en los anillos C de 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 metil éter de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11 que es el centro electrófilo responsable de alquilar el ADN. Todos los productos naturales conocidos tienen una configuración (S) en la posición quiral C11a que les proporciona un giro levógiro cuando se ven desde el anillo C hacia el anillo A. Esto les da la forma tridimensional adecuada para la isohelicidad con el surco menor del ADN de la forma B, lo que conduce a un ajuste ceñido en el sitio de unión (Kohn, en Antibiotics III. Springer-Verlag, Nueva York, pág. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad para formar un aducto en el surco menor, les permite interferir con el procesamiento del ADN, de ahí su uso como agentes antitumorales.

Un compuesto de pirrolobenzodiazepina particularmente ventajoso se describe por Gregson et al. (Chem. Commun. 1999, 797-798) como el compuesto **1**, y por Gregson et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 1161-1174) como el compuesto **4a**. Este compuesto, también conocido como SG2000, se muestra a continuación:



SG2000

45 El documento WO 2007/085930 describe la preparación de compuestos de PBD dímeros que tienen grupos enlazadores para la conexión a un agente de unión a células, tal como un anticuerpo. El enlazador está presente en el puente que une las unidades de monómero de PBD del dímero.

Se describen compuestos de dímero de PBD que tienen grupos enlazadores para su conexión a un agente de unión a células, tal como un anticuerpo, en el documento WO 2011/130598. El enlazador en estos compuestos está unido a una de las posiciones N10 disponibles y generalmente se escinde por acción de una enzima en el grupo enlazador.

Conjugados de anticuerpo-fármaco

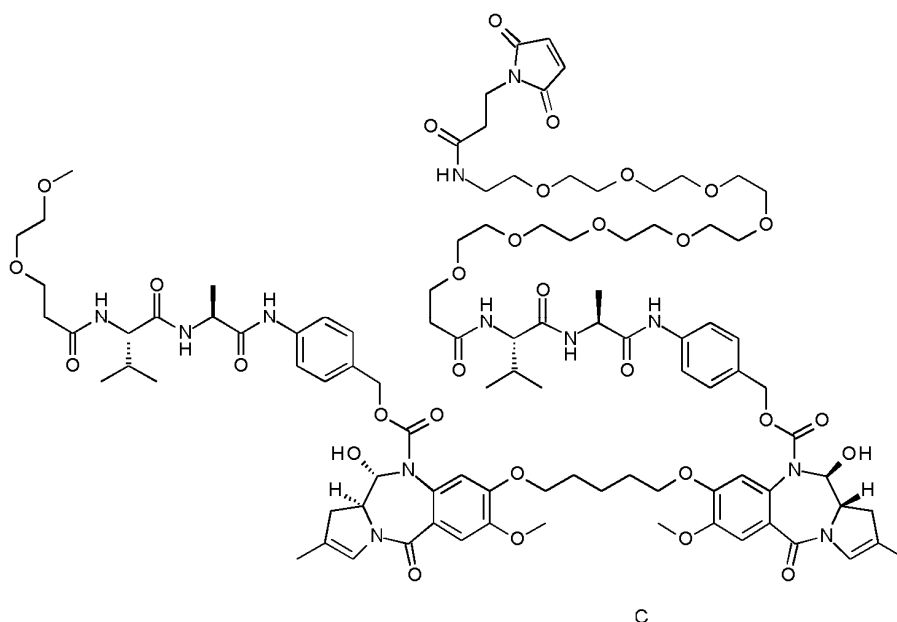
La terapia con anticuerpos se ha establecido para el tratamiento dirigido de pacientes con cáncer, trastornos inmunológicos y angiogénicos (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6: 343-357). El uso de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), es decir, inmunoconjugados, para la administración local de agentes citotóxicos o citostáticos, es decir, fármacos para matar o inhibir las células tumorales en el tratamiento del cáncer, dirige el suministro del resto de fármaco a tumores y la acumulación intracelular en los mismos, mientras que la administración sistémica de estos agentes farmacológicos no conjugados puede dar como resultado niveles inaceptables de toxicidad para las células normales (Xie et al. (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law et al (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail et al (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos y Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

De esta forma se busca la máxima eficacia con la mínima toxicidad. Los esfuerzos para diseñar y refinar los ADC se han centrado en la selectividad de los anticuerpos monoclonales (mAb), así como en el mecanismo de acción de los fármacos, la unión al fármaco, la proporción fármaco/anticuerpo (carga) y las propiedades de liberación del fármaco (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; McDonagh (2006) *Protein Eng. Design & Sel.* 19(7): 299-307; Doronina et al (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124; Erickson et al (2006) *Cancer Res.* 66(8): 1-8; Sanderson et al (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852; Jeffrey et al (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett et al (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070). Los restos de fármaco pueden conferir sus efectos citotóxicos y citostáticos mediante mecanismos que incluyen unión a tubulina, unión a ADN, Inhibición de proteasoma y/o de topoisomerasa. Algunos fármacos citotóxicos tienden a ser inactivos o menos activos cuando se conjugan con anticuerpos grades o ligandos de receptores de proteínas.

Los presentes inventores han desarrollado dímeros de PBD particulares con grupos de enlace para la formación de conjugados de PBD con agentes de unión a células y en particular, conjugados de PBD-anticuerpo.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto C:

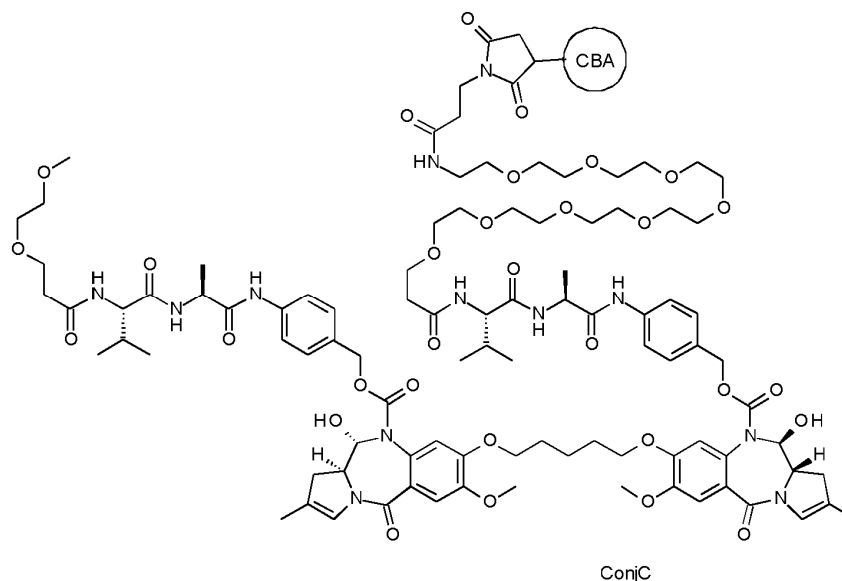


El compuesto C difiere de los dímeros de PBD descritos anteriormente con un enlazador de medicamentos que tiene un doble enlace endo C2-3, por tener un sustituyente C2 más pequeño, menos lipófilo, por ejemplo 4F-fenilo, propileno. Como tales, los conjugados del compuesto C (véase más abajo) tienen menos probabilidades de agregarse una vez que se sintetizan. Tal agregación de conjugados puede medirse mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

El Compuesto C tiene un grupo protector escindible en el segundo grupo imina que evita reacciones cruzadas durante su síntesis y en el producto final evita la formación de carbinolamina y éteres metílicos de carbinolamina. Esta protección también evita la presencia de un grupo imina reactivo en la molécula.

El compuesto C tiene dos centros sp^2 en cada anillo de C, lo cual puede permitir una unión más fuerte en el surco menor del ADN, que para compuestos con un solo centro sp^2 en cada anillo de C.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un conjugado de fórmula ConjC:

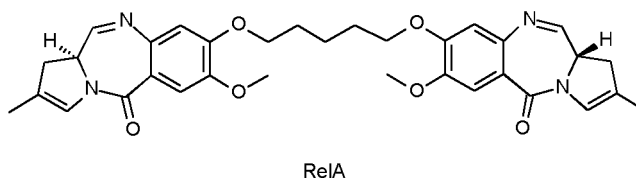


- 5 en donde CBA representa un agente de unión celular. El enlace al resto mostrado es a través de un S libre (tiol activo) en el agente de unión celular.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención proporciona un dímero de PBD con un enlazador conectado a través de la posición N10 en uno de los restos de PBD adecuados para formar un dímero de PBD conjugado a través del enlazador a un agente de unión a células.

- 15 La presente invención es adecuada para su uso en proporcionar un compuesto de PBD a un sitio preferido en un sujeto. El conjugado permite la liberación de un compuesto de PBD activo que no retiene ninguna parte del enlazador. No hay presencia de radicales presentes que puedan afectar la reactividad del compuesto de PBD. Así, ConjC liberaría el compuesto RelA:



- 20 El enlace especificado entre el dímero PBD y el agente de unión a células, por ejemplo, anticuerpo, en la presente invención es preferentemente estable extracelularmente. Antes del transporte o suministro en una célula, el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) es preferentemente estable y permanece intacto, es decir, el anticuerpo permanece unido al resto de fármaco. Los enlazadores son estables fuera de la célula diana y pueden escindirse a una cierta tasa eficaz dentro de la célula. Un enlazador efectivo podrá: (i) mantener las propiedades de unión específicas del anticuerpo; (ii) permitir el suministro intracelular del conjugado o del resto de fármaco; (iii) permanecer estable e intacto, es decir, no escindido, hasta que el conjugado haya sido suministrado o transportado a su sitio diana; y (iv) mantener un efecto citotóxico de eliminación de células o un efecto citostático del resto de fármaco de PBD. La estabilidad del ADC puede medirse mediante técnicas analíticas convencionales, tales como espectroscopia de masas, HPLC y la técnica de separación/análisis CL/EM.

El suministro del compuesto RelA se logra en el sitio de activación deseado del conjugado de fórmula ConjC por la acción de una enzima, tal como cathepsina, en el grupo de enlace y en particular, en el resto de dipéptido valina-alanina.

35 Agente de unión a células

- Un agente de unión a células 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, miméticos hormonales, vitaminas, factores de crecimiento, moléculas transportadoras de nutrientes o cualquier otra molécula o sustancia de unión a células.

Péptidos

En una realización, el agente de unión a células es un péptido lineal o cíclico que comprende 4-30, preferentemente 6-20, restos de aminoácidos contiguos. En esta realización, se prefiere que un agente de unión a células esté unido a un monómero o dímero de compuesto de pirrolbenzodiazepina.

En una realización, el agente de unión a células comprende un péptido que se une a la integrina $\alpha_v\beta_6$. El péptido puede ser selectivo para $\alpha_v\beta_6$ frente a $\alpha_5\beta_1$.

En una realización, el agente de unión a células comprende el polipéptido A20FMDV-Cys. El A20FMDV-Cys tiene la secuencia: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC. Como alternativa, se puede usar una variante de la secuencia A20FMDV-Cys en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez restos de aminoácidos están sustituidos con otro resto de aminoácido. Además, el polipéptido puede tener la secuencia NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC.

Anticuerpos

El término "anticuerpo" en el presente documento se usa en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, dímeros, multímeros, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre y cuando presenten la actividad biológica deseada (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). Los anticuerpos pueden ser murinos, humanos, humanizados, quiméricos o procedentes de otras especies. Un anticuerpo es una proteína generada por el sistema inmunitario que es capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5ª edición, Garland Publishing, Nueva York). Un antígeno diana tiene generalmente numerosos 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 consiguiente, un antígeno puede tener más de un anticuerpo correspondiente. Un anticuerpo incluye una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina de longitud completa, es decir, una molécula que contiene un sitio de unión a antígeno que se une de forma inmuno-específica a un antígeno de una diana de interés o parte de la misma, incluyendo dichas dianas, pero sin limitación, una célula o células cancerosas que producen anticuerpos autoinmunitarios asociados con 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 proceder de cualquier especie, incluyendo de origen humano, murino o de conejo.

Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una porción de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la región de unión a antígeno o variable del mismo. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y scFv; diácuerpos; anticuerpos lineales; fragmentos producidos mediante una biblioteca de expresión de Fab, anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id), CDR (región determinante de la complementariedad) y fragmentos de unión a epítopo de cualquiera de los anteriores que se unen inmuno-específicamente a antígenos de células cancerosas, antígenos víricos o antígenos microbianos, moléculas de anticuerpo monocatenarias; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La expresión "anticuerpo monoclonal", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto para posibles mutaciones que se producen naturalmente que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son muy específicos, dirigiéndose contra un único sitio antigénico. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales que incluyen anticuerpos diferentes dirigidos contra determinantes diferentes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque pueden sintetizarse sin estar contaminados por otros anticuerpos. EL modificador "monoclonal" indica la naturaleza del anticuerpo, como obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea y no ha de interpretarse que requiera la producción del anticuerpo por cualquier método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para su uso de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante el método del hibridoma descrito por primera vez en Kohler et al. (1975) Nature 256:495, o se pueden preparar mediante métodos de ADN recombinante (véase el documento US 4816567). Los anticuerpos monoclonales también se pueden aislar a partir de fagotecas de anticuerpos usando las técnicas descritas en Clackson et al. (1991) Nature, 352:624-628; Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597 o de ratones transgénicos que portan un sistema de inmunoglobulina completamente humano (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

Los anticuerpos monoclonales del presente documento incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos", en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en los anticuerpos procedentes de una especie concreta o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo concreto, mientras que el resto de las cadenas es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en los anticuerpos procedentes de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada (documento US 4816567; y Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855). Los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos "primatizados" que

comprenden secuencias de unión a antígeno de dominio variable derivadas de un primate no humano (por ejemplo, mono del viejo mundo o simio) y secuencias de región constante humanas.

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

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

Humanización

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

Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un polipéptido que comprende al menos una porción de una región variable modificada de un anticuerpo humano, en donde una porción de la región variable, preferentemente una porción sustancialmente menor que el dominio variable humano intacto, se ha sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana y en donde la región variable modificada está unida a al menos otra parte de otra proteína, preferentemente la región constante de un anticuerpo humano. La expresión "anticuerpos humanizados" incluye anticuerpos humanos en los que uno o más restos de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad ("CDR") y/o uno o más restos de aminoácidos de la región marco ("FW" o "FR") están sustituidos por restos de aminoácido de sitios análogos en anticuerpos de roedor u otros no humanos. La expresión "anticuerpo humanizado" también incluye una variante de secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina o un fragmento de la misma que comprende una FR que tiene sustancialmente la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana y 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 procedente de inmunoglobulina no humana. O visto de otro modo, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo humano que también contiene secuencias seleccionadas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) en lugar de las secuencias humanas. Un anticuerpo humanizado puede incluir sustituciones conservativas de aminoácidos o restos no naturales de la misma especie o de diferentes especies 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.

Hay una serie de técnicas de humanización, incluyendo "injerto de CDR", "selección guiada", "desinmunización", "remodelación de la superficie" (también conocido como "rechapado"), "anticuerpos compuestos", "optimización del contenido de cadena humana" y reordenamiento del marco.

Injerto de CDR

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

Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender restos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en las secuencias de CDR o marco importadas. Estas modificaciones se efectúan para refinar y maximizar adicionalmente el funcionamiento del anticuerpo. Por consiguiente, en general, un anticuerpo humanizado comprenderá al menos uno, y en un aspecto dos, dominios variables, en los que la totalidad de los bucles hipervariables corresponde a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR

son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. Opcionalmente, el anticuerpo humanizado también comprenderá al menos una porción de una región constante (Fc) de inmunoglobulina o la de una inmunoglobulina humana.

5 Selección guiada

El método consiste en combinar el 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 humana y los dominios V específicos humanos se seleccionan frente al antígeno de interés. Después, se combina este V_H humano seleccionado con una biblioteca de V_L para generar una
10 combinación de V_HxV_L completamente humana. El método se describe en Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899-903.

Anticuerpos compuestos

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

Desinmunización

25 Este método implica la eliminación de epítopos de linfocitos T humanos (u otras especies) de las regiones V del anticuerpo terapéutico (u otra molécula). La secuencia de la región V de los anticuerpos terapéuticos se analiza para detectar la presencia de motivos de unión a MHC de clase II mediante, por ejemplo, comparación con las bases de datos de motivos de enlace al MHC (como la base de datos de "motivos" alojada en www.wehi.edu.au). Como alternativa, los motivos de unión a MHC de clase II pueden identificarse utilizando métodos de subprocesamiento computacional, como los diseñados por Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)); en estos métodos, se evalúan
30 las energías de unión a proteínas de MHC de clase II de los péptidos consecutivos solapantes de las secuencias de región V. Estos datos se pueden combinar con información sobre otras características de secuencia que se relacionan con los péptidos presentados con éxito, tales como el carácter anfipático, los motivos de Rothbard y sitios de escisión para la cathepsina B y otras enzimas de procesamiento.

35 Una vez que se hayan identificado los epítopos de linfocitos T de la segunda especie (por ejemplo, humanos), se eliminan mediante la alteración de uno o más aminoácidos. Los aminoácidos modificados suelen estar dentro del propio epítipo de linfocitos T, pero también puede encontrarse adyacente al epítipo en términos de la estructura primaria o secundaria de la proteína (y, por lo tanto, puede no estar adyacente en la estructura primaria). Lo más normalmente, la alteración es mediante sustitución pero, en algunas circunstancias, la adición o eliminación de
40 aminoácidos será más adecuada.

Todas las alteraciones se pueden lograr mediante tecnología de ADN recombinante, de modo que la molécula final pueda prepararse mediante expresión en un hospedador recombinante utilizando métodos bien establecidos, tales como la mutagénesis dirigida al sitio. Sin embargo, también es posible el uso de química de proteínas o cualquier otro
45 medio de alteración molecular.

Remodelación de la superficie

Este método implica:

- 50 (a) determinar la estructura conformacional de la región variable del anticuerpo no humano (por ejemplo, de roedor) (o el fragmento del mismo) mediante la construcción de un modelo tridimensional de la región variable del anticuerpo no humano;
- 55 (b) generar alineamientos de secuencia utilizando distribuciones de accesibilidad relativas de estructuras cristalográficas de rayos X de un número suficiente de cadenas pesadas y ligeras de región variable de anticuerpo no humano y humano para proporcionar un conjunto de posiciones de marco de cadena pesada y ligera en las que las posiciones de alineamiento son idénticas en el 98% del número suficiente de cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos no humanos;
- 60 (c) definir para el anticuerpo no humano a humanizar, un conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie de la cadena pesada y ligera que utilizan el conjunto de posiciones marco generadas en la etapa (b);
- (d) identificar a partir de secuencias de aminoácidos de anticuerpos humanos, un conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie de cadenas pesadas y ligeras que es lo más parecido al conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie definido en la etapa (c), en donde la cadena pesada y ligera del anticuerpo humano están o no naturalmente emparejadas;
- 65 (e) sustituir, en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo no humano a humanizar, el conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie de la cadena pesada y ligera definidos en la etapa (c) con el conjunto de

restos de aminoácidos expuestos en la superficie de la cadena pesada y ligera identificados en la etapa (d);
 (f) construir un modelo tridimensional de la región variable del anticuerpo no humano resultante de la sustitución especificada en la etapa (e);
 (g) identificar, comparando los modelos tridimensionales construidos en las etapas (a) y (f), cualquier resto de aminoácido de los conjuntos identificados en las etapas (c) o (d), que se encuentran a menos de 5 Angstrom de cualquier átomo de cualquier resto de las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo no humano a humanizar; y
 (h) cambiar cualquier resto identificado en la etapa (g) del resto de aminoácido humano al no humano original para definir así un conjunto humanizante de anticuerpo no humano de restos de aminoácido expuestos en la superficie; con la salvedad de que no es necesario llevar a cabo la etapa (a) en primer lugar, pero ha de llevarse a cabo antes de la etapa (g).

Superhumanización

El método compara la secuencia no humana con el repertorio funcional del gen de la línea germinal humana. Se seleccionan aquellos genes humanos que codifican estructuras canónicas idénticas o estrechamente relacionadas con las secuencias no humanas. Los genes humanos seleccionados con mayor homología dentro de las CDR se seleccionan como donantes de FR. Por último, las CDR no humanas se injertan en estas FR humanas. Este método se describe en la patente WO 2005/079479 A2.

Optimización de contenido de cadena humana

Este método compara la secuencia no humana (por ejemplo, de ratón) con el repertorio de los genes de la línea germinal humana y las diferencias se puntúan como contenido de cadena humana (HSC) que cuantifica una secuencia a nivel de los epítomos de MHC/linfocitos T potenciales. La secuencia diana se humaniza posteriormente maximizando su HSC en lugar de usar una medida de identidad global para generar múltiples variantes humanizadas diversas (descrito en Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998).

Reordenamiento de marco

Las CDR del anticuerpo no humano se fusionan en fase de las agrupaciones de ADNc que abarcan todos los marcos de genes de la línea germinal humana de cadena pesada y ligera conocidos. Posteriormente, se seleccionan los anticuerpos humanizados, por ejemplo, mediante selección de la biblioteca de anticuerpos presentados en fagos. Esto se describe en Methods 36, 43-60 (2005).

Los ejemplos de agente de unión a células incluyen aquellos agentes descritos para su uso en el documento WO 2007/085930.

Los antígenos asociados a tumores y los anticuerpos afines para uso en realizaciones de la presente invención se enumeran a continuación.

ANTÍGENOS ASOCIADOS A TUMORES Y ANTICUERPOS AFINES

(1) *BMPR1B* (receptor de la proteína morfogenética ósea-tipo IB)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_001203

n.º de versión de GenBank NM_001203.2 GI:169790809

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

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_001194

n.º de versión de GenBank NP_001194.1 GI:4502431

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

Referencias cruzadas

ten Dijke, P., et al. Science 264 (5155): 101-104 (1994), Oncogene 14 10 (11): 1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (Reivindicación 2); WO2003/042661 (Reivindicación 12); US2003/134790-A1 (Páginas 38-39); WO2002/102235 (Reivindicación 13; página 296); WO2003/055443 (Páginas 91-92); WO2002/99122 (Ejemplo 2; Páginas 528-530); WO2003/029421 (Reivindicación 6); WO2003/024392 (Reivindicación 2; Fig 112); WO2002/98358 (Reivindicación 1; página 183); WO2002/54940 (Páginas 100-101); WO2002/59377 (Páginas 349-350); WO2002/30268 (Reivindicación 27; página 376); 15 WO2001/48204 (Ejemplo; Fig 4); NP_001194 bone morphogenetic protein receptor, type IB /pid=NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994

(2) E16 (LAT1, SLC7A5)

Nucleótido

5 n.º de registro de GenBank NM_003486
n.º de versión de GenBank NM_003486.5 GI:71979931
Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:06 PM

Polipéptido

10 n.º de registro de GenBank NP_003477
n.º de versión de GenBank NP_003477.4 GI:71979932
Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:06 PM

15 Referencias cruzadas

Biochem. Biophys. Res.

20 *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; Páginas 127-129); WO2002/86443 (Reivindicación 27; Páginas 222, 393); WO2003/003906 (Reivindicación 10; página 293); WO2002/64798 (Reivindicación 33; Páginas 93-95); WO2000/14228 (Reivindicación 5; Páginas 133-136); US2003/224454 (Fig 3); 25 WO2003/025138 (Reivindicación 12; página 150); NP_003477 familia portadora de
25 solutos 7 (amino catiónico transportador de ácido, sistema y+), miembro 5 /pid=NP_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182;; NM_015923.

(3) STEAP1 (antígeno epitelial de próstata de seis dominios transmembrana) Nucleótido

30 n.º de registro de GenBank NM_012449
n.º de versión de GenBank NM_012449.2 GI:22027487
Fecha de actualización del registro de GenBank: 9 de septiembre de 2012, 02:57 PM

35 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_036581
n.º de versión de GenBank NP_036581.1 GI:9558759
Fecha de actualización del registro de GenBank: 9 de septiembre de 2012, 02:57 PM

40

Referencias cruzadas

45 *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 (Fig 1L); EP1394274 (Ejemplo 11); WO2004/016225 (Reivindicación 2); WO2003/042661 (Reivindicación 12); US2003/157089 (Ejemplo 5); US2003/185830 (Ejemplo 5); US2003/064397 (Fig 2); WO2002/89747 (Ejemplo 5; Páginas 618-619); WO2003/022995 (Ejemplo 9; Fig 13A, 35 Ejemplo 53; Página 173, Ejemplo 2; Fig 2A); antígeno epitelial de próstata de seis dominios transmembrana; MIM:604415.

50 **(4) 0772P (CA125, MUC16) Nucleótido**

n.º de registro de GenBank AF361486
n.º de versión de GenBank AF361486.3 GI:34501466
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 07:56 AM

55

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAK74120
n.º de versión de GenBank AAK74120.3 GI:34501467
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 07:56 AM

60

Referencias cruzadas

65 *J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (Reivindicación 14); WO2002/92836 (Reivindicación 6; Fig 12); WO2002/83866 (Reivindicación 15; Páginas 116-121); US2003/124140 (Ejemplo 16); GI:34501467;

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

Nucleótido

5 n.º de registro de GenBank NM_005823
n.º de versión de GenBank NM_005823.5 GI:293651528
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre de 2012, 01:47 PM

Polipéptido

10 n.º de registro de GenBank NP_005814
n.º de versión de GenBank NP_005814.2 GI:53988378
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre de 2012, 01:47 PM

15 Referencias cruzadas

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 10 (1):136-140 (1996), J. Biol. Chem. 270 (37):21984-21990 (1995); WO2003/101283 (Reivindicación 14); (WO2002/102235 (Reivindicación 13; Páginas 287-288); WO2002/101075 (Reivindicación 4; Páginas 308-309); WO2002/71928 (Páginas 320-321); WO94/10312 (Páginas 52-57); IM:601051.

(6) *Napi3b (NAPI-3B, NPT1b, SLC34A2, familia 34 del transportador de soluto (fosfato de sodio), miembro 2, transportador 3b de fosfato dependiente del sodio de tipo II)*

25 Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_006424
n.º de versión de GenBank NM_006424.2 GI:110611905
Fecha de actualización del registro de GenBank: 22 de julio de 2012, 03:39 PM

30 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_006415
n.º de versión de GenBank NP_006415.2 GI:110611906
35 Fecha de actualización del registro de GenBank: 22 de julio de 2012, 03:39 PM

Referencias cruzadas

40 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 20 326); EP0875569 (Reivindicación 1; Páginas 17-19); WO2001/57188 (Reivindicación 20; página 329); WO2004/032842 (Ejemplo IV); WO2001/75177 (Reivindicación 24; Páginas 139-140); MIM:604217.

45 (7) *Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaforina 5b Hlog, 25 dominio sema, siete repeticiones de trombospondina (tipo 1 y análogo al tipo 1), dominio transmembrana (TM) y dominio citoplásmico corto, (semaforina) 5B)*

Nucleótido

50 n.º de registro de GenBank AB040878
n.º de versión de GenBank AB040878.1 GI:7959148
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de agosto de 2006, 05:40 PM

55 Polipéptido

n.º de registro de GenBank BAA95969
n.º de versión de GenBank BAA95969.1 GI:7959149
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de agosto de 2006, 05:40 PM

60 Referencias cruzadas

Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7 (2):143-150; WO2004/000997 (Reivindicación 1); WO2003/003984 (Reivindicación 1);
65 WO2002/06339 (Reivindicación 1; página 50); WO2001/88133 (Reivindicación 1; Páginas 41-43, 48-58); WO2003/054152 (Reivindicación 20);

WO2003/101400 (Reivindicación 11); Registro: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

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

5 Nucleótido

n.º de registro de GenBank AY358628

n.º de versión de GenBank AY358628.1 GI:37182377

Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de diciembre de 2009, 04:15 AM

10

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAQ88991

n.º de versión de GenBank AAQ88991.1 GI:37182378

15

Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de diciembre de 2009, 04:15 AM

Referencias cruzadas

20 Ross et al (2002) Cancer Res. 62:2546-2553; US2003/129192 (Reivindicación 2); US2004/044180 (Reivindicación 12); US2004/044179 35 (Reivindicación 11); US2003/096961 (Reivindicación 11); US2003/232056 (Ejemplo 5); WO2003/105758 16 (Reivindicación 12); US2003/206918 (Ejemplo 5); EP1347046 (Reivindicación 1); WO2003/025148 (Reivindicación 20); GI:37182378.

(9) ETBR (receptor de endotelina tipo B)

25

Nucleótido

n.º de registro de GenBank AY275463

n.º de versión de GenBank AY275463.1 GI:30526094

30

Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 02:26 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAP32295

35

n.º de versión de GenBank AAP32295.1 GI:30526095

Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 02:26 AM

Referencias cruzadas

40 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;

45 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, 2407-15 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 (Fig 1); WO2003/016494 (Fig 6); WO2003/025138 (Reivindicación 12; página 144); WO2001/98351 (Reivindicación 1; Páginas 124-125); EP0522868 (Reivindicación 8; Fig 2); WO2001/77172 (Reivindicación 1; Páginas 297-299); US2003/109676; US6518404 (Fig 3); US5773223 (Reivindicación 1a; Col 31-34); WO2004/001004.

50

55

(10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315)

Nucleótido

60

n.º de registro de GenBank NM_017763

n.º de versión de GenBank NM_017763.4 GI:167830482

Fecha de actualización del registro de GenBank: 22 de julio de 2012, 12:34 AM

65 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_060233
 n.º de versión de GenBank NP_060233.3 GI:56711322
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 22 de julio de 2012, 12:34 AM

5 Referencias cruzadas

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; Fig 93); WO2001/66689 (Ejemplo 6); LocusID:54894.

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

15 Nucleótido

n.º de registro de GenBank AF455138
 n.º de versión de GenBank AF455138.1 GI:22655487
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 01:54 AM

20 Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAN04080
 n.º de versión de GenBank AAN04080.1 GI:22655488
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 01:54 AM

Referencias cruzadas

30 Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002); WO2003/087306; US2003/064397 (Reivindicación 1; Fig 1); WO2002/72596 (Reivindicación 13; Páginas 54-55); WO2001/72962 (Reivindicación 1; Fig 4B); 35 WO2003/104270 (Reivindicación 11); WO2003/104270 (Reivindicación 16); US2004/005598 (Reivindicación 22); WO2003/042661 (Reivindicación 12); US2003/060612 (Reivindicación 12; Fig 10); WO2002/26822 (Reivindicación 23; Fig 2); WO2002/16429 (Reivindicación 12; Fig 10); GI:22655488.

35 **(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, receptor potencial transitorio del canal de cationes 5, subfamilia M, miembro 4)**

Nucleótido

40 n.º de registro de GenBank NM_017636
 n.º de versión de GenBank NM_017636.3 GI:304766649
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 29 de junio de 2012, 11:27 AM

Polipéptido

45 n.º de registro de GenBank NP_060106
 n.º de versión de GenBank NP_060106.2 GI:21314671
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 29 de junio de 2012, 11:27 AM

50 Referencias cruzadas

55 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; Páginas 100-103); WO2002/10382 (Reivindicación 1; Fig 9A); WO2003/042661 (Reivindicación 12); WO2002/30268 (Reivindicación 27; página 391); US2003/219806 (Reivindicación 4); WO2001/62794 (Reivindicación 10 14; Fig 1A-D); MIM:606936.

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

Nucleótido

60 n.º de registro de GenBank NM_003212
 n.º de versión de GenBank NM_003212.3 GI:292494881
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre de 2012, 02:27 PM

65 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_003203

n.º de versión de GenBank NP_003203.1 GI:4507425

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

5 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; Páginas 52-53); WO2003/024392 (Reivindicación 2; Fig 58); WO2002/16413 (Reivindicación 1; Páginas 94-95, 105); WO2002/22808 (Reivindicación 2; Fig 1); US5854399 (Ejemplo 2; Col 17-18); US5792616 (Fig 2); MIM:187395.

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

15 Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M26004

n.º de versión de GenBank M26004.1 GI:181939

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA35786

n.º de versión de GenBank AAA35786.1 GI:181940

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Referencias cruzadas

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 (Fig 9.1-9.9); WO2004/020595 (Reivindicación 1); Registro: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

(15) CD79b (CD79B, CD79β, Igb (beta asociada a inmunoglobulina), B29)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_000626

n.º de versión de GenBank NM_000626.2 GI:90193589

Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:53 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_000617

n.º de versión de GenBank NP_000617.1 GI:11038674

Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:53 PM

50 Referencias cruzadas

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, Fig 140); WO2003/087768, US2004/101874 (Reivindicación 1, página 102); WO2003/062401 (Reivindicación 9); WO2002/78524 (Ejemplo 2); US2002/150573 (Reivindicación 35 5, página 15); US5644033; WO2003/048202 (Reivindicación 1, páginas 306 y 309); WO 99/58658, US6534482 (Reivindicación 13, Fig 17A/B); WO2000/55351 (Reivindicación 11, páginas 1145-1146); MIM:147245

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

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_030764

n.º de versión de GenBank NM_030764.3 GI:227430280

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de junio de 2012, 12:30 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_110391

n.º de versión de GenBank NP_110391.2 GI:19923629

5 Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de junio de 2012, 12:30 AM

Referencias cruzadas

10 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; Fig 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (Reivindicación 12); 10 WO2003/089624 (Reivindicación 25);: MIM:606509.

15 **(17) HER2 (ErbB2)**

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M11730

20 n.º de versión de GenBank M11730.1 GI:183986

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Polipéptido

25 n.º de registro de GenBank AAA75493

n.º de versión de GenBank AAA75493.1 GI:306840

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Referencias cruzadas

30 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, 869-15 880, 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 (Fig 11); WO2004/009622; WO2003/081210; 35 WO2003/089904 (Reivindicación 9); WO2003/016475 (Reivindicación 1); US2003/118592; WO2003/008537 (Reivindicación 1); WO2003/055439 (Reivindicación 29; Fig 1A-B); WO2003/025228 (Reivindicación 37; Fig 5C); 20 WO2002/22636 (Ejemplo 13; Páginas 95-107); WO2002/12341 (Reivindicación 68; Fig 7); WO2002/13847 (Páginas 71-74); WO2002/14503 (Páginas 114-117); WO2001/53463 (Reivindicación 2; Páginas 41-46); WO2001/41787 (Página 15); WO2000/44899 (Reivindicación 52; Fig 7); WO2000/20579 (Reivindicación 3; Fig 2); US5869445 40 (Reivindicación 3; Col 31-38); WO9630514 (Reivindicación 2; Páginas 56-61); EP1439393 (Reivindicación 7); WO2004/043361 (Reivindicación 7); WO2004/022709; WO2001/00244 25 (Ejemplo 3; Fig 4); Registro: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1

ANTICUERPOS

45 Abbott: US20110177095

Por ejemplo, un anticuerpo que comprende CDR que tienen en general al menos un 80 % de identidad de secuencia respecto de CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (CDR-H1), SEQ ID NO: 4 (CDR-H2), SEQ ID NO: 5 (CDR-H3), SEQ ID NO: 104 y/o SEQ ID NO: 6 (CDR-L1), SEQ ID NO: 7 (CDR-L2) y 50 SEQ ID NO: 8 (CDR-L3), en donde el anticuerpo anti-HER2 o el fragmento de unión anti-HER2 tiene inmunogenicidad reducida en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEQ ID NO: 1 y una VL de SEQ ID NO: 2.

55 Biogen: US20100119511

Por ejemplo, Números de registro de la ATCC: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358 Por ejemplo, una molécula de anticuerpo purificada que se une a HER2 que comprende las seis CDR de un anticuerpo seleccionado entre el grupo que consiste en 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), 60 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 que no tienen más de dos alteraciones respecto de dichas CDR.

Herceptin (Genentech) - US 6.054.297; n.º de registro de la ATCC CRL-10463 (Genentech)

65 Pertuzumab (Genentech)

US20110117097

por ejemplo, véanse las SEQ ID NO: 15 y 16, las SEQ ID NO: 17 y 18, las SEQ ID NO: 23 y 24 y los números de registro de la ATCC HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.

US20090285837

US20090202546

por ejemplo, Números de registro de la ATCC: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

US20060088523

- por ejemplo, Números de registro de la ATCC: HB-12215, HB-12216
- por ejemplo, un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos variable ligera y variable pesada en las SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente.
- por ejemplo, un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera seleccionada entre las SEQ ID NO: 15 y 23 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada seleccionada entre las SEQ ID NO: 16 y 24

US20060018899

- por ejemplo, Números de registro de la 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 desamidada y/u oxidada del mismo.

US2011/0159014

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

US20090187007

Glycotope: anticuerpo TrasGEX <http://www.glycotope.com/pipeline>

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

Symphogen: US20110217305

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

(18) NCA (CEACAM6)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M18728

n.º de versión de GenBank M18728.1 GI:189084

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:48 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA59907

n.º de versión de GenBank AAA59907.1 GI:189085

Fecha de actualización del registro de 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 (Reivindicación 12); WO2002/78524 (Ejemplo 2); WO2002/86443 (Reivindicación 27; página 427); WO2002/60317 (Reivindicación 2); Registro: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1. EMBL; M18728.

(19) MDP (DPEP1)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank BC017023
n.º de versión de GenBank BC017023.1 GI:16877538
Fecha de actualización del registro de GenBank: 6 de marzo de 2012, 01:00 AM

5 Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAH17023
n.º de versión de GenBank AAH17023.1 GI:16877539
Fecha de actualización del registro de GenBank: 6 de marzo de 2012, 01:00 AM

10

Referencias cruzadas

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

15

(20) IL20R-alfa (IL20Ra, ZCYTOR7)

Nucleótido

20

n.º de referencia de GenBank AF184971
n.º de versión de GenBank AF184971.1 GI:6013324
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 10:00 PM

Polipéptido

25

n.º de registro de GenBank AAF01320
n.º de versión de GenBank AAF01320.1 GI:6013325
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 10:00 PM

30 Referencias cruzadas

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 (Páginas 74-75); WO2003/002717 (Reivindicación 2; página 63); WO2002/22153 (Páginas 45-47); US2002/042366 (Páginas 20-21); WO2001/46261 (Páginas 57-59); WO2001/46232 (Páginas 63-65); WO98/37193 (Reivindicación 1; Páginas 55-59); Registro: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

40 **(21) Brevican (BCAN, BEHAB)**

Nucleótido

45

n.º de referencia de GenBank AF229053
n.º de versión de GenBank AF229053.1 GI:10798902
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 12:58 AM

Polipéptido

50

n.º de registro de GenBank AAG23135
n.º de versión de GenBank AAG23135.1 GI:10798903
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 12:58 AM

Referencias cruzadas

55

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; Fig 52); US2003/119122 (Reivindicación 1; 20 Fig 52); US2003/119126 (Reivindicación 1); US2003/119121 (Reivindicación 1; Fig 52); US2003/119129 (Reivindicación 1); US2003/119130 (Reivindicación 1); US2003/119128 (Reivindicación 1; Fig 52); US2003/119125 (Reivindicación 1); WO2003/016475 (Reivindicación 1); WO2002/02634 (Reivindicación 1)

60

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

65 Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_004442
 n.º de versión de GenBank NM_004442.6 GI:111118979
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 8 de septiembre de 2012, 04:43 PM

5 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_004433
 n.º de versión de GenBank NP_004433.2 GI:21396504
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 8 de septiembre de 2012, 04:43 PM

10

Referencias cruzadas

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 (Páginas 128-132); WO200053216 (Reivindicación 1; página 42); MIM:600997.

15

(23) ASLG659 (B7h)

20 Nucleótido

n.º de registro de GenBank AX092328
 n.º de versión de GenBank AX092328.1 GI:13444478
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de enero de 2011, 07:37 AM

25

Referencias cruzadas

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

30

35

(24) PSCA (precursor de antígeno de células madre de próstata)

Nucleótido

40

n.º de referencia de GenBank AJ297436
 n.º de versión de GenBank AJ297436.1 GI:9367211
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de febrero de 2011, 11:25 AM

45 Polipéptido

n.º de registro de GenBank CAB97347
 n.º de versión de GenBank CAB97347.1 GI:9367212
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de febrero de 2011, 11:25 AM

50

Referencias cruzadas

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; Fig 17); US2001/055751 (Ejemplo 1; Fig 1b); WO2000/32752 (Reivindicación 18; Fig 1); WO98/51805 (Reivindicación 17; página 97); WO98/51824 (Reivindicación 10; página 94); WO98/40403 (Reivindicación 2; Fig 1B); Registro: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

55

60

(25) GEDA

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank AY260763
 n.º de versión de GenBank AY260763.1 GI:30102448

65

Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 02:24 AM

Polipéptido

5 n.º de registro de GenBank AAP14954
n.º de versión de GenBank AAP14954.1 GI:30102449
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 02:24 AM

Referencias cruzadas

10 AP14954 lipoma HMGIC fusion-partnerlike protein /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;

15 **(26) BAFF-R (receptor del factor de activación de linfocitos B, Receptor BLyS 3, BR3)** Nucleótido

n.º de referencia de GenBank AF116456
n.º de versión de GenBank AF116456.1 GI:4585274
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 09:44 PM

Polipéptido

20 n.º de registro de GenBank AAD25356
n.º de versión de GenBank AAD25356.1 GI:4585275
25 Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 09:44 PM

Referencias cruzadas

30 BAFF receptor /pid=NP_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., et al Science 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Ejemplo; Páginas 32-33); WO2003/014294 (Reivindicación 35; Fig 6B); WO2003/035846 (Reivindicación 70; Páginas 615-616); WO2002/94852 (Col 136-137); WO2002/38766 25 (Reivindicación 3; página 133); WO2002/24909 (Ejemplo 3; Fig 3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600

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

n.º de referencia de GenBank AK026467
n.º de versión de GenBank AK026467.1 GI:10439337
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de septiembre de 2006, 11:24 PM

Polipéptido

40 n.º de registro de GenBank BAB15489
n.º de versión de GenBank BAB15489.1 GI:10439338
45 Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de septiembre de 2006, 11:24 PM

Referencias cruzadas

50 Wilson et al (1991) J. Exp. Med. 173:137-146; 30 WO2003/072036 (Reivindicación 1; Fig 1); IM:107266; NP_001762.1; NM_001771_1.

(27a) CD22 (molécula de CD22)

Nucleótido

55 n.º de referencia de GenBank X52785
n.º de versión de GenBank X52785.1 GI:29778
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de febrero de 2011, 10:09 AM

Polipéptido

60 n.º de registro de GenBank CAA36988
n.º de versión de GenBank CAA36988.1 GI:29779
65 Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de febrero de 2011, 10:09 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

- 5 Símbolo oficial: CD22
Otros alias: SIGLEC-2, SIGLEC2
Otras designaciones: Receptor de linfocitos B CD22; Molécula de adhesión celular de linfocitos B; BL-CAM; antígeno CD22; antígeno de superficie de linfocitos T Leu-14; lectina 2 de tipo Ig que se une al ácido siálico; lectina 2 de tipo Ig que se une al ácido siálico

ANTICUERPOS

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

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

(28) *CD79a (CD79A, CD79alfa), alfa asociado a inmunoglobulina, una proteína específica de linfocitos B que interactúa covalentemente con la Ig beta (CD79B) y forma un complejo sobre la superficie con moléculas de IgM 35, transduce una señal implicada en la diferenciación de linfocitos B*, pl: 4,84, PM: 25028 TM: 2
[P] Cromosoma génico: 19q13.2).

Nucleótido

- 25 n.º de referencia de GenBank NM_001783
n.º de versión de GenBank NM_001783.3 GI:90193587
Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:48 PM

Polipéptido

- 30 n.º de registro de GenBank NP_001774
n.º de versión de GenBank NP_001774.1 GI:4502685
Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:48 PM

Referencias cruzadas

- 35 WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (Reivindicación 9); US2002/150573 (Reivindicación 4, páginas 13-14); WO99/58658 (Reivindicación 13, Fig 16); WO92/07574 (Fig 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. 5 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

(29) *CXCR5 (receptor 1 del linfoma de Burkitt, un receptor acoplado a la proteína G que se activa mediante la quimiocina CXCL13, actúa en la migración de linfocitos y en la defensa humoral, 10 tiene un papel en la infección por VIH-2 y quizás en el desarrollo de SIDA, linfoma, mieloma y leucemia)*; 372 aa, pl: 8,54 PM: 41959 TM: 7 [P]
Cromosoma génico: 11q23.3,

Nucleótido

- 50 n.º de referencia de GenBank NM_001716
n.º de versión de GenBank NM_001716.4 GI:342307092
Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:49 PM

Polipéptido

- 55 n.º de registro de GenBank NP_001707
n.º de versión de GenBank NP_001707.1 GI:4502415
Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:49 PM

Referencias cruzadas

- 60 WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Ejemplo 2); US6555339 (Ejemplo 2); WO2002/61087 (Fig 1); WO2001/57188 (Reivindicación 20, página 269); WO2001/72830 (páginas 12-13); WO2000/22129 (Ejemplo 1, páginas 152-153, 15 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, Fig 5); Dobner et al (1992) Eur. J. Immunol. 22:2795-2799; Barella et al (1995) Biochem. J. 309:773-779

(30) HLA-DOB (Subunidad beta de la molécula de clase II de MHC (antígeno Ia) que se une a péptidos y 20 los presenta a linfocitos T CD4+); 273 aa, pl: 6,56, PM: 30820.TM: 1 [P] Cromosoma génico: 6p21.3)

Nucleótido

5 n.º de referencia de GenBank NM_002120
n.º de versión de GenBank NM_002120.3 GI:118402587
Fecha de actualización del registro de GenBank: 8 de septiembre de 2012, 04:46 PM

Polipéptido

10 n.º de registro de GenBank NP_002111
n.º de versión de GenBank NP_002111.1 GI:4504403
Fecha de actualización del registro de GenBank: 8 de septiembre de 2012, 04:46 PM

Referencias cruzadas

20 Tonnellet 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; Servenius et al (1987) J. Biol. Chem. 262:8759-8766; Beck et al (1996) J. Mol. Biol. 25 255:1-13; Naruse et al (2002) Tissue Antigens 59:512-519; WO99/58658 (Reivindicación 13, Fig 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

25 **(31)** P2X5 (Receptor purinérgico P2X del canal de iones controlado por ligando 5, un canal de iones controlado por el ATP extracelular, puede estar implicado en la transmisión sináptica y en la neurogénesis, la deficiencia puede contribuir a la patofisiología de la inestabilidad idiopática del detrusor); 422 aa, pl: 7,63, PM: 47206 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 17p13.3).

Nucleótido

30 n.º de referencia de GenBank NM_002561
n.º de versión de GenBank NM_002561.3 GI:325197202
Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:41 PM

Polipéptido

35 n.º de registro de GenBank NP_002552
n.º de versión de GenBank NP_002552.2 GI:28416933
40 Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:41 PM

Referencias cruzadas

45 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 génico: 9p13.3).

Nucleótido

50 n.º de referencia de GenBank NM_001782
n.º de versión de GenBank NM_001782.2 GI:194018444
55 Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:43 PM

Polipéptido

60 n.º de registro de GenBank NP_001773
n.º de versión de GenBank NP_001773.1 GI:4502683
Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 01:43 PM

Referencias cruzadas

65 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 linfocitario 64 (RP105), proteína de membrana de tipo I de la familia de repeticiones ricas en leucina (LRR), regula la activación de linfocitos B y la apoptosis, la pérdida de función está asociada con un aumento en la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus sistémico eritematoso); 661 aa, pl: 6,20, PM: 74147 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 5q12).*

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_005582
n.º de versión de GenBank NM_005582.2 GI:167555126
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre de 2012, 01:50 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_005573
n.º de versión de GenBank NP_005573.2 GI:167555127
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre de 2012, 01:50 PM

Referencias cruzadas

US2002/193567; WO97/07198 (Reivindicación 11, páginas 39-42); Miura et al (1996) 15 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 1 análoga al receptor Fc, un receptor posible del dominio Fc de inmunoglobulinas que contiene los dominios de tipo C2 e ITAM análogo a Ig, puede tener un papel 20 en la diferenciación de linfocitos B); 429 aa, pl: 5,28, PM: 46925 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 1q21-1q22)*

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_052938
n.º de versión de GenBank NM_052938.4 GI:226958543
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre 2012, 01:43 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_443170
n.º de versión de GenBank NP_443170.1 GI:16418419
Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de septiembre 2012, 01:43 PM

Referencias cruzadas

WO2003/077836; WO2001/38490 (Reivindicación 6, Fig 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 (superfamilia del receptor de translocación asociado a inmunoglobulina 2, un inmunorreceptor posible con teóricos papeles en el desarrollo de linfocitos B y en la linfomagénesis; la desregulación del gen por translocación se produce en algunas neoplasias malignas de linfocitos B); 977 aa, pl: 6,88, PM: 106468, TM: 1 [P] Cromosoma génico: 1q21)*

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank AF343662
n.º de versión de GenBank AF343662.1 GI:13591709
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 01:16 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAK31325
n.º de versión de GenBank AAK31325.1 GI:13591710
Fecha de actualización del registro de 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, Fig 97); Nakayama et al (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (Reivindicación 3, Fig 18B-1-18B-2).

(36) TENB2 (TMEFF2, tomorregulina, TPEF, HPP1, TR, supuesto proteoglicano transmembrana 35, relacionado con la familia de factores de crecimiento EGF/herregulina y folistatina); 374 aa)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank AF179274
n.º de versión de GenBank AF179274.2 GI:12280939
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 01:05 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAD55776
n.º de versión de GenBank AAD55776.2 GI:12280940
Fecha de actualización del registro de GenBank: 11 de marzo de 2010, 01:05 AM

Referencias cruzadas

Registro 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; 5 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; Glynn-Jones et al (2001) Int J Cancer. 15 de octubre; 94(2):178-84.

(37) PSMA - FOLH1 (folato hidrolasa (antígeno de membrana específico de la próstata) 1)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M99487
n.º de versión de GenBank M99487.1 GI:190663
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:48 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA60209
n.º de versión de GenBank AAA60209.1 GI:190664
Fecha de actualización del registro de 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

Símbolo oficial: FOLH1

Otros alias: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdasa, PSM, PSMA, mGCP Otras denominaciones: Dipeptidasa ácida unida en alfa N-acetilada 1; Dipeptidasa ácida unida en alfa N-acetilada I; NAALADasa I; proteína del gen 27 que inhibe el crecimiento celular; folilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa; glutamato carboxilasa II; glutamato carboxipeptidasa 2; glutamato carboxipeptidasa II; glutamato carboxipeptidasa de membrana; variante F del antígeno de membrana específico de próstata; pteroilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa

ANTICUERPOS

US 7.666.425:

Anticuerpos producidos por hibridomas que tienen las siguientes referencias de la ATCC: n.º de registro de la ATCC HB-12101, n.º de registro de la ATCC HB-12109, n.º de registro de la ATCC HB-12127 y n.º de registro de la ATCC HB-12126.

Proscan: un anticuerpo monoclonal seleccionado 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).

Cytogen: anticuerpo monoclonal 7E11-C5 (n.º de registro de la ATCC HB 10494) y 9H10-A4 (n.º de registro de la ATCC HB11430) - US 5.763.202

GlycoMimetics: NUH2-n.º de registro de la ATCC HB 9762 (US 7.135.301)

Human Genome Science: HPRAJ70 - n.º de registro de la ATCC 97131 (US 6.824.993); Secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc (HPRAJ70) depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo ("ATCC") con el n.º de depósito 97131

Medarex: Anticuerpos anti-PSMA que carecen de restos de fucosilo - US 7.875.278

Los anticuerpos anti-PSMA de ratón incluyen los anticuerpos 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 de los Estados Unidos n.º 6.159.508. Los hibridomas relevantes se han depositado públicamente y se describen en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.107.090. Además, se describen con más detalle anticuerpos anti-PSMA humanizados, incluyendo una versión humanizada de J591, en la Publicación PCT WO 02/098897.

Se han descrito en la técnica otros anticuerpos de ratón anti-PSMA humano, 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).

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales anti-PSMA humano incluyen los anticuerpos 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3, aislados y estructuralmente caracterizados como se describió originalmente en las Publicaciones PCT WO 01/09192 y WO 03/064606 y en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos con n.º de serie 60/654.125, con el título "Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)", presentada el 18 de febrero de 2005. Las secuencias de aminoácidos de 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 de la 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 humanos anti-PSMA incluyen los anticuerpos descritos en la publicación PCT WO 03/034903 y en la Solicitud de los Estados Unidos n.º 2004/0033229.

NW Biotherapeutics: Una línea celular de hibridoma seleccionada del grupo que consiste en 3F5.4G6 que tiene el número de registro de la ATCC HB12060, 3D7-1.I. que tiene el número de registro de la ATCC HB12309, 4E10-1.14 que tiene el número de registro de la ATCC 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

PSMA Development Company / Progenics / Cytogen - Seattle Genetics: mAb 3.9, producido por el hibridoma depositado con el número de registro de la ATCC PTA-3258 o mAb 10.3, producido por el hibridoma depositado con el número de registro de la ATCC PTA-3347 - US 7.850.971

PSMA Development Company-Composiciones de anticuerpos contra PSMA (US 20080286284, Tabla 1)

Esta solicitud es una división de la solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 10/395.894, presentada el 21 de marzo de 2003 (US 7.850.971)

University Hospital Freiburg, Alemania - mAb 3/A12, 3/E7 y 3/F11 (Wolf P., et al Prostate. 1 de abril de 2010;70(5):562-9).

(38) SST (receptor de somatostatina; obsérvese que hay 5 subtipos)

(38.1) SSTR2 (receptor 2 de somatostatina)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_001050

n.º de versión de GenBank NM_001050.2 GI:44890054

Fecha de actualización del registro de GenBank: 19 de agosto de 2012, 01:37 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_001041

n.º de versión de GenBank NP_001041.1 GI:4557859

Fecha de actualización del registro de GenBank: 19 de agosto de 2012, 01:37 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: SSTR2

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

(38.2) SSTR5 (receptor 5 de somatostatina)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank D16827

n.º de versión de GenBank D16827.1 GI:487683

Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de agosto de 2006, 12:45 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank BAA04107

n.º de versión de GenBank BAA04107.1 GI:487684

Fecha de actualización del registro de GenBank: 1 de agosto de 2006, 12:45 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: SSTR5

Otros alias: SS-5-R

Otras designaciones: Subtipo 5 del receptor de somatostatina; receptor de somatostatina tipo 5

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

AvB6 - Ambas subunidades (39+40)

(39) ITGAV (integrina, alfa V;

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M14648 J02826 M18365

n.º de versión de GenBank M14648.1 GI:340306

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:56 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA36808

n.º de versión de GenBank AAA36808.1 GI:340307

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:56 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: ITGAV

Otros alias: CD51, MSK8, VNRA, VTNR

Otras designaciones: antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal L230; integrina alfa-V; integrina alfaVbeta3; integrina, alfa V (receptor de vitronectina, polipéptido alfa, antígeno CD51); subunidad alfa del receptor de vitronectina

(40) ITGB6 (Integrina, beta 6)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank NM_000888

n.º de versión de GenBank NM_000888.3 GI:9966771

Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:46 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_000879

n.º de versión de GenBank NP_000879.2 GI:9625002

Fecha de actualización del registro de GenBank: 27 de junio de 2012 12:46 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: ITGB6

Otras designaciones: integrina beta-6

ANTICUERPOS

Biogen: US 7.943.742 - Los clones de hibridoma 6.3G9 y 6.8G6 se depositaron en la ATCC, números de registro ATCC PTA-3649 y -3645, respectivamente.

Biogen: US 7.465.449 - En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende las mismas secuencias de polipéptido de cadena pesada y ligera que un anticuerpo producido por el hibridoma 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5 o 7.1C5.

Centocor (J&J): US 7.550.142; US 7.163.681

Por ejemplo, en el documento US 7.550.142, un anticuerpo que tiene regiones variables de cadena pesada humana y de cadena ligera humana que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8.

Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al Cancer Res 15 de abril de 2012; 72(8

Suplemento): 4630)

(41) CEACAM5 (molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario)

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M17303

n.º de versión de GenBank M17303.1 GI:178676

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAB59513

n.º de versión de GenBank AAB59513.1 GI:178677

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

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

ANTICUERPOS

AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103; US20080057063;
US20020142359

- por ejemplo, un anticuerpo que tiene regiones determinantes de la 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.
- Híbrido 806.077 depositado con el número de depósito de la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) 96022936.

Research Corporation Technologies, Inc.:US 5.047.507 Bayer Corporation: US 6.013.772 BioAlliance: US 7.982.017; US 7.674.605

- US 7.674.605

- un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 1 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.
- un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.

Celltech Therapeutics Limited: US 5.877.293

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 que tiene CDR de la región variable de la cadena ligera comprende:
la CDR1 comprende KASQDVGTSA (SEQ ID NO: 20); la CDR2 comprende WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); y la CDR3 comprende QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);
y las CDR de la región variable de la cadena pesada de dicho anticuerpo anti-CEA comprenden: la CDR1 comprende TYWMS (SEQ ID NO: 23); la CDR2 comprende EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); y la CDR3 comprende LYFGFPWFAY (SEQ ID NO: 25).

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653;
US20090185974; US20080069775.

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

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank M35073
n.º de versión de GenBank M35073.1 GI:187553
Fecha de actualización del registro de GenBank: 6 de marzo de 2012, 11:12 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA59589
n.º de versión de GenBank AAA59589.1 GI:553531
Fecha de actualización del registro de 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 designaciones: Receptor de HGF; Receptor de HGF/SF; Receptor de SF; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos; protooncogen de tirosina cinasa met; protooncogén c-Met; receptor del factor de dispersión; tirosina-proteína cinasa Met

ANTICUERPOS

Abgenix/Pfizer: US20100040629

por ejemplo, el anticuerpo producido por el hibridoma 13.3.2 que tiene el número de registro de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) PTA-5026; el anticuerpo producido por el hibridoma 9.1.2 que tiene el número de registro ATCC PTA-5027; el anticuerpo producido por el hibridoma 8.70.2 que tiene el número de registro ATCC PTA-5028; o el anticuerpo producido por el hibridoma 6.90.3 que tiene el número de registro ATCC PTA-5029.

Amgen/Pfizer: US20050054019

por ejemplo, un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2, donde X2 es glutamato y X4 es serina y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4, donde X8 es alanina, sin las secuencias de señal; un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 6 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 8, sin las secuencias de señal; un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 12, sin las secuencias de señal; o un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 16, sin las secuencias de señal.

Agouron Pharmaceuticals (Pfizer en la actualidad): 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, Taiwan: Lu RM., et al Biomaterials. Abril de 2011;32(12):3265-74.

Novartis: US20090175860

- por ejemplo, un anticuerpo que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de 4687, en donde las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada de 4687 son los restos 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 de 5097, en donde las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera de 5097 son los restos 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 que tiene el número de registro KCLRF-BP-00219 o el número de registro KCLRF-BP-00223.

Samsung: US 20110104176 - por ejemplo, un anticuerpo producido por una célula de hibridoma que tiene un número de registro: KCLRF-BP-00220.

University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., et al J Biol Chem. 12 de noviembre de 2010;285(46):36149-57 Van Andel Research Institute: Jiao Y., et al Mol Biotechnol. septiembre de 2005;31(1):41-54.

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

Nucleótido

n.º de referencia de GenBank J05581

n.º de versión de GenBank J05581.1 GI:188869

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:48 AM

Polipéptido

5

n.º de registro de GenBank AAA59876

n.º de versión de GenBank AAA59876.1 GI:188870

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:48 AM

10 Referencias cruzadas

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

Otra información

15

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

20

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

ANTICUERPOS

25

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

AltaRex-Quest Pharma Tech: US7.147.850

30

CRT: 5E5 - Sorensen AL., et al Glycobiology vol. 16 n.º 2 págs. 96-107, 2006; HMFG2 - Burchell J., et al Cancer Res., 47, 5476-5482 (1987)

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

35

Immunogen: US7.202.346

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

40

Immunomedics: US 6.653.104

45

Ramot Tel Aviv Uni: US7.897.351

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

Roche GlycArt: US8.021.856

50

Russian National Cancer Research Center: Imuteran-Ivanov PK., et al Biotechnol J. julio de 2007;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

55

(44) CA9 (anhidrasa carbónica IX)

Nucleótido

60

n.º de registro de GenBank X66839

n.º de versión de GenBank X66839.1 GI:1000701

Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de febrero de 2011, 10:15 AM

Polipéptido

65

n.º de registro de GenBank CAA47315

n.º de versión de GenBank CAA47315.1 GI:1000702

Fecha de actualización del registro de GenBank: 2 de febrero de 2011, 10:15 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

10 Símbolo oficial: CA9
Otros alias: CAIX, MN
Otras designaciones: 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

15 **ANTICUERPOS**

Abgenix/Amgen: US20040018198

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

Bayer: US7.462.696

25 Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petrul HM., et al Mol Cancer Ther. febrero de 2012;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. 10 de marzo de 2010;5(3):e9625

30 Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5.955.075

- por ejemplo, M75 - n.º de registro de la ATCC HB 11128 o MN12 - n.º de registro de la ATCC HB 11647

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

35 - por ejemplo, el anticuerpo monoclonal M75 que se secreta por el hibridoma VU-M75, que se depositó en la Colección Americana de Cultivos Tipo con el n.º de la ATCC HB 11128; o el anticuerpo monoclonal V/10, secretado por el hibridoma V/10-VU, que se depositó en la Autoridad Depositaria Internacional de la Colección Coordinada Belga de Microorganismos (BCCM) en el Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP) en la Univeriteit Gent en Gent, Bélgica, con el n.º de registro LMBP 6009CB.

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

Novartis: US20090252738

45 Willex: US7.691.375 - por ejemplo, el anticuerpo producido por la línea celular de hibridoma DSM ASC 2526.

Willex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., et al Curr Opin Mol Ther. febrero de 2003;5(1):70-5 Xencor: US20090162382

50 **(45) EGFRvIII (receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), variante 3 de transcrito, Nucleótido**

n.º de registro de GenBank NM_201283

55 n.º de versión de GenBank NM_201283.1 GI:41327733

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM

Polipéptido

60 n.º de registro de GenBank NP_958440

n.º de versión de GenBank NP_958440.1 GI:41327734

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM

Referencias cruzadas

65 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 la región variable de cadena pesada seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 142 y variantes y una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera seleccionada entre el 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:

la CDR1 que consiste en una secuencia seleccionada entre el 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);

la CDR2 que consiste en una secuencia seleccionada entre el 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

la CDR3 que consiste en una secuencia seleccionada entre el 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).

US20090240038 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos uno de los polipéptidos de cadena pesada o ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 y cualquier combinación de las mismas.

US20090175887 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada seleccionada entre el 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).

US20090156790 (Amgen)

Por ejemplo, un anticuerpo que tiene un polipéptido de cadena pesada y un polipéptido de cadena ligera, en donde al menos uno de los polipéptidos de cadena pesada o ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 y cualquier combinación de las mismas.

US20090155282, US20050059087 y US20050053608 (Amgen)

Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de anticuerpo seleccionada entre el 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).

MR1-1 (US7.129.332; Duke)

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

L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al Cancer Res. 15 de julio de 1995;55(14):3140-8; Duke)

US20090311803 (Harvard University)

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

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

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. enero de 2012;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).

RABDMVIII - Gupta P., et al BMC Biotechnol. 7 de octubre de 2010;10:72 (Stanford University Medical Center).

mAb Ua30 - Ohman L., et al Tumour Biol. marzo-abril de 2002;23(2):61-9 (Uppsala University).

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

(46) CD33 (molécula de CD33)

Nucleótido

10 n.º de registro de GenBank M_23197
n.º de versión de GenBank NM_23197.1 GI:180097
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

15 Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA51948
n.º de versión de GenBank AAA51948.1 GI:188098
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

20 Referencias cruzadas

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

25 Otra información

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

ANTICUERPOS

35 H195 (Lintuzumab)-Raza A., et al Leuk Lymphoma. agosto de 2009;50(8):1336-44; US6.759.045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

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)

40 mAb E6: Hoogenboom, H.R., et al J Immunol 144, 3211-3217 (1990)
US6.590.088 (Human Genome Sciences)
Por ejemplo, las SEQ ID NO: 1 y 2 y el número de registro de la ATCC 97521

45 US7.557.189 (Immunogen)
Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende tres CDR que tienen las secuencias de aminoácido de las SEQ ID NO: 1-3 y una región variable de cadena ligera que comprende tres CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4-6.

(47) CD19 (molécula de CD19)

Nucleótido

50 n.º de registro de GenBank NM_001178098
n.º de versión de GenBank NM_001178098.1 GI:296010920
55 Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de septiembre de 2012, 12:43 AM

Polipéptido

60 n.º de registro de GenBank NP_001171569
n.º de versión de GenBank NP_001171569.1 GI:296010921
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de septiembre de 2012, 12:43 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: CD19

Otros alias: B4, CVID3

- 5 Otras designaciones: antígeno CD19 de linfocitos β ; antígeno de superficie B4 de linfocitos β ; antígeno de superficie de linfocitos T Leu-12; antígeno de diferenciación CD19

ANTICUERPOS

- 10 Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., et al Clin Cancer Res. 15 de junio de 2009;15(12):4038-45.
- 4G7: Kügler M., et al Protein Eng Des Sel. marzo de 2009;22(3):135-47
Por ejemplo, secuencias en la Fig. 3 de Knappik, A. et al. J Mol Biol febrero de 2000;296(1):57-86
- 15 AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al J Pharmacol Exp Ther. octubre de 2010;335(1):213-22
- Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al Mol Cancer Ther 10 de noviembre de 2011 (Meeting Abstract Supplement) C164
- 20 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)
- 25 US7.902.338 (Immunomedics)
Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende las secuencias de región determinante de la complementariedad (CDR) de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 16 (KASQSVDDYDGDSYLN); CDR2 de SEQ ID NO: 17 (DASNLVS); y CDR3 de SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT) y las secuencias de CDR de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 de SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) y CDR3 de SEQ ID NO: 21 (RETTTVGRYYYAMDY) y también comprende secuencias de la región marco (FR) y
- 30 constante de anticuerpo humano con uno o más restos de aminoácidos de la región marco sustituidos respecto de las secuencias de región marco correspondientes del anticuerpo murino precursor y en donde dichos restos de FR sustituidos comprenden la sustitución de serina por fenilalanina en el resto 91 de Kabat de la región variable de cadena pesada.
- 35 Medarex: MDX-1342 - Cardarelli PM., et al Cancer Immunol Immunother. febrero de 2010;59(2):257-65.
- MorphoSys/Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al Blood. 16 de abril de 2009;113(16):3735-43
- 40 US7.968.687 (Seattle Genetics)
Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.
- 45 4G7 chim - Lang P., et al Blood. 15 de mayo de 2004;103(10):3982-5 (University of Tübingen)
Por ejemplo, la fig. 6 y la SEQ ID NO: 80 de US20120082664
- Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., et al J Drug Target. noviembre de 2010;18(9):675-8

(48) IL2RA (receptor de interleucina 2, α); Secuencia de referencia NCBI: NM_000417.2);

Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_000417

n.º de versión de GenBank NM_000417.2 GI:269973860

- 55 Fecha de actualización del registro de GenBank: 09 de septiembre de 2012, 04:59 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_000408

n.º de versión de GenBank NP_000408.1 GI:4557667

- 60 Fecha de actualización del registro de GenBank: 09 de septiembre de 2012, 04:59 PM

Referencias cruzadas

- 65 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

5 Otras designaciones: 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

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

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

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

20 Daclizumab - Rech AJ., et al Ann N Y Acad Sci. septiembre de 2009;1174:99-106 (Roche)

(49) AXL (tirosina cinasa receptora AXL) Nucleótido

n.º de registro de GenBank M76125

n.º de versión de GenBank M76125.1 GI:292869

25 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:53 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA61243

30 n.º de versión de GenBank AAA61243.1 GI:29870

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:53 AM

Referencias cruzadas

35 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

Símbolo oficial: AXL

40 Otros alias: JTK11, UFO

Otras designaciones: Oncogén AXL; secuencia transformante/gen AXL; oncogén AXL; tirosina proteína cinasa receptora UFO

ANTICUERPOS

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

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

50 **(50) CD30 - TNFRSF8 (superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 8)**

Nucleótido

n.º de registro de GenBank M83554

55 n.º de versión de GenBank M83554.1 GI:180095

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:53 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA51947

60 n.º de versión de GenBank AAA51947.1 GI:180096

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:53 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: TNFRSF8

Otros alias: CD30, D1S166E, Ki-1

5 Otras designaciones: receptor de CD30L; Antígeno Ki-1; receptor de citocinas CD30; antígeno de activación de linfocitos CD30; miembro 8 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral

(51) BCMA (antígeno de maduración de linfocitos B) - TNFRSF17 (superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 17)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank Z29574

n.º de versión de GenBank Z29574.1 GI:471244

15 Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:40 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank CAA82690

20 n.º de versión de GenBank CAA82690.1 GI:471245

Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:40 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: TNFRSF17

30 Otros alias: BCM, BCMA, CD269

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

(52) CT Ags - CTA (antígenos de cáncer de testículo)

Referencias cruzadas

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

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

Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM000149

45 n.º de versión de GenBank NM000149.3 GI:148277008

Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 04:49 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_000140

n.º de versión de GenBank NP_000140.1 GI:4503809

50 Fecha de actualización del registro de GenBank: 26 de junio de 2012, 04:49 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: FUT3

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

Otras designaciones: Lewis FT; alfa-(1,3/1,4)-fucosiltransferasa; grupo sanguíneo Lewis alfa-4-fucosiltransferasa; fucosiltransferasa III; galactósido 3(4)-L-fucosiltransferasa

65 **(54) CLEC14A (familia de dominios de lectina de tipo C 14, miembro A; n.º de referencia de GenBank NM175060)**

Nucleótido

- n.º de registro de GenBank NM175060
 n.º de versión de GenBank NM175060.2 GI:371123930
 5 Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de abril de 2012, 03:34 PM

Polipéptido

- n.º de registro de GenBank NP_778230
 10 n.º de versión de GenBank NP_778230.1 GI:28269707
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de abril de 2012, 03:34 PM

Otra información

- 15 Símbolo oficial: CLEC14A
 Otros alias: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5
 Otras designaciones: familia 14 de dominio de lectina de tipo C, miembro A; proteína que contiene dominio CLECT y similar a EGF; receptor de factor de crecimiento epidérmico 5
 20 **(55) GRP78 - HSPA5** (*proteína de choque térmico de 70kDa 5 (proteína regulada por glucosa, 78kDa)*)

Nucleótido

- n.º de registro de GenBank NM005347
 25 n.º de versión de GenBank NM005347.4 GI:305855105
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:42 PM

Polipéptido

- 30 n.º de registro de GenBank NP_005338
 n.º de versión de GenBank NP_005338.1 GI:16507237
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:42 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

- 40 Símbolo oficial: HSPA5
 Otros alias: BIP, GRP78, MIF2
 Otras designaciones: proteína regulada por glucosa de 78 kDa; proteína grp78 de unión a Ca(2+) del retículo endoplasmático luminal; proteína de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina
 45 **(56) CD70** (*molécula CD70*) L08096

Nucleótido

- n.º de registro de GenBank L08096
 50 n.º de versión de GenBank L08096.1 GI:307127
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2012, 08:54 AM

Polipéptido

- 55 n.º de registro de GenBank AAA36175
 n.º de versión de GenBank AAA36175.1 GI:307128
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2012, 08:54 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

- 65 Símbolo oficial: CD70
 Otros alias: CD27L, CD27LG, TNFSF7

Otras designaciones: ligando CD27; CD27-L; antígeno CD70; Antígeno Ki-24; antígeno de superficie CD70; superfamilia del factor (ligando) de necrosis tumoral, miembro 7; miembro 7 de la superfamilia de ligando de factor de necrosis tumoral

5 ANTICUERPOS

MDX-1411 contra CD70 (Medarex)

h1F6 (Oflazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 1 de octubre de 2008;14(19):6171-80; Seattle Genetics) Por ejemplo, véase el documento US20060083736, SEQ ID NO: 1, 2, 11 y 12 y la Fig. 1.

(57) Antígenos específicos de células madre. Por ejemplo:

- 5T4 (véase la entrada (63) más adelante)
- CD25 (véase la entrada (48) anterior)
- CD32
 - Polipéptido
 - n.º de referencia de GenBank ABK42161
 - n.º de versión de GenBank ABK42161.1 GI:117616286
 - Fecha de actualización del registro de Genbank: 25 de julio de 2007, 03:00 PM
- LGR5/GPR49
 - Nucleótido
 - n.º de referencia de GenBank NM_003667
 - n.º de versión de GenBank NM_003667.2 GI:24475886
 - Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012, 03:38 PM
 - Polipéptido
 - n.º de referencia de GenBank NP_003658
 - n.º de versión de GenBank NP_003658.1 GI:4504379
 - Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012, 03:38 PM
- Prominina/CD133
 - Nucleótido
 - n.º de referencia de GenBank NM_006017
 - n.º de versión de GenBank NM_006017.2 GI:224994187
 - Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM
 - Polipéptido
 - n.º de referencia de GenBank NP_006008
 - n.º de versión de GenBank NP_006008.1 GI:5174387
 - Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM

(58) ASG-5 Referencias cruzadas

(Smith L.M., et.al AACR 2010 Annual Meeting (resumen n.º 2590); Gudas J.M., et.al. AACR 2010 Annual Meeting (resumen n.º 4393))

ANTICUERPOS

Anticuerpo anti-AGS-5: M6.131 (Smith, L.M., et.al AACR 2010 Annual Meeting (resumen n.º 2590))

(59) ENPP3 (ectonucleósido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank AF005632
n.º de versión de GenBank AF005632.2 GI:4432589

Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 09:41 PM

Polipéptido

5 n.º de registro de GenBank AAC51813
n.º de versión de GenBank AAC51813.1 GI:2465540
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 09:41 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

15 Símbolo oficial: ENPP3
Otros alias: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3
Otras designaciones: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3); dJ914N13.3 (fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3); familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa, miembro 3; gp130RB13-6; fosfodiesterasa I beta; fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3; fosfodiesterasa-I beta

20 **(60)** *PRR4 (rica en prolina 4 (lagrimal))*

Nucleótido

25 n.º de registro de GenBank NM_007244
n.º de versión de GenBank NM_007244.2 GI:154448885
Fecha de actualización del registro de GenBank: 28 de junio de 2012, 12:39 PM

Polipéptido

30 n.º de registro de GenBank NP_009175
n.º de versión de GenBank NP_009175.2 GI:154448886
Fecha de actualización del registro de GenBank: 28 de junio de 2012, 12:39 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

40 Símbolo oficial: PRR4
Otros alias: LPRP, PROL4
Otras designaciones: proteína lacrimal rica en prolina; proteína 4 rica en prolina asociada con carcinoma nasofaríngeo; polipéptido rico en prolina 4; proteína rica en prolina 4

45 **(61)** *GCC - GUCY2C (guanilato ciclasa 2C (receptor de enterotoxina estable al calor))*

Nucleótido

50 n.º de registro de GenBank NM_004963
n.º de versión de GenBank NM_004963.3 GI:222080082
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de septiembre de 2012, 01:50 pm

Polipéptido

55 n.º de registro de GenBank NP_004954
n.º de versión de GenBank NP_004954.2 GI:222080083
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de septiembre de 2012, 01:50 pm

Referencias cruzadas

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

5

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

Nucleótido

10

n.º de registro de GenBank U41060

n.º de versión de GenBank U41060.2 GI: 12711792

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de noviembre de 2009, 04:35 AM

Polipéptido

15

n.º de registro de GenBank AAA96258

n.º de versión de GenBank AAA96258.2 GI: 12711793

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de noviembre de 2009, 04:35 AM

20

Referencias cruzadas

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

Otra información

25

Símbolo oficial: SLC39A6

Otros alias: LIV-1

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

30

(63) 5T4, glucoproteína trofoblástica, TPBG - TPBG (glucoproteína trofoblástica)

Nucleótido

35

n.º de registro de GenBank AJ012159

n.º de versión de GenBank AJ012159.1 GI:3805946

Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de febrero de 2011, 10:27 AM

Polipéptido

40

n.º de registro de GenBank CAA09930

n.º de versión de GenBank CAA09930.1 GI:3805947

Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de febrero de 2011, 10:27 AM

45

Referencias cruzadas

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

50

Otra información

- Símbolo oficial: TPBG

- Otros alias: 5T4, 5T4AG, M6P1

- Otras designaciones: antígeno oncofetal 5T4; glucoproteína trofoblástica oncofetal 5T4; glucoproteína oncotrofoblástica 5T4

55

(64) CD56 - NCMA1 (molécula de adhesión celular neural 1)

Nucleótido

60

n.º de registro de GenBank NM_000615

n.º de versión de GenBank NM_000615.6 GI:336285433

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre de 2012, 02:32 PM

Polipéptido

65

n.º de registro de GenBank NP_000606
 n.º de versión de GenBank NP_000606.3 GI:94420689
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre de 2012, 02:32 PM

5 Referencias cruzadas

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

Otra información

10 Símbolo oficial: NCAM1
 Otros alias: CD56, MSK39, NCAM
 Otras designaciones: antígeno reconocido por el anticuerpo monoclonal 5.1H11; molécula de adhesión a células neurales, NCAM

15 **ANTICUERPOS**

Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al Curr Opin Mol Ther. agosto de 2005;7(4):394-401)
 Por ejemplo, véase el humanizado a partir del anticuerpo murino N901. Véanse las Fig. 1b y 1e de Roguska, M.A., et al. Proc Natl Acad Sci USA febrero de 1994;91:969-973.

(65) *CanAg (antígeno asociado a tumores CA242)*

Referencias cruzadas

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

ANTICUERPOS

30 huC242 (Tolcher AW et al., J Clin Oncol. 15 de enero de 2003;21(2):211-22; Immunogen)
 Por ejemplo, véase el documento US20080138898A1, SEQ ID NO: 1 y 2

(66) *FOLR1 (receptor 1 de folato)*

35 Nucleótido

n.º de registro de GenBank J05013
 n.º de versión de GenBank J05013.1 GI:182417
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Polipéptido

40 n.º de registro de GenBank AAA35823
 n.º de versión de GenBank AAA35823.1 GI:182418
 Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

55 Símbolo oficial: FOLR1
 Otros alias: FBP, FOLR
 Otras designaciones: FR-alfa; FBP de células KB; proteína de unión a folato de adulto; proteína de unión al folato; receptor alfa de folato; receptor de folato, adulto; antígeno asociado a tumor de ovario MOV18

ANTICUERPOS

60 M9346A - Whiteman KR., et al Cancer Res 15 de abril de 2012; 72(8 suplemento): 4628 (Immunogen)

(67) *GPNMB (glucoproteína (transmembrana) nmb)*

Nucleótido

65 n.º de registro de GenBank X76534

n.º de versión de GenBank X76534.1 GI:666042

Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:10 AM

Polipéptido

5

n.º de registro de GenBank CAA54044

n.º de versión de GenBank CAA54044.1 GI:666043

Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:10 AM

10 Referencias cruzadas

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

Otra información

15

Símbolo oficial: GPNMB

Otros alias: UNQ1725/PRO9925, HGFN, NMB

Otras designaciones: glucoproteína NMB; proteína similar a glucoproteína nmb; osteoactivina; glucoproteína transmembrana HGFN; glucoproteína transmembrana NMB

20

ANTICUERPOS

CellDex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al Clin Cancer Res. 15 de febrero de 2006;12(4):1373-82)

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

25

(68) TIM-1 - HAVCR1 (receptor celular 1 del virus de la hepatitis A)

Nucleótido

30

n.º de registro de GenBank AF043724

n.º de versión de GenBank AF043724.1 GI:2827453

Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 06:24 PM

Polipéptido

35

n.º de registro de GenBank AAC39862

n.º de versión de GenBank AAC39862.1 GI:2827454

Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 06:24 PM

40 Referencias cruzadas

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

Otra información

45

Símbolo oficial: HAVCR1

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

Otras designaciones: Dominio de inmunoglobina de linfocitos T y dominio de mucina proteína 1; Proteína 1 de la membrana de linfocitos T; molécula de lesión renal 1

50

(69) RG-1/diana de tumor de próstata Mindin - Mindin/RG-1

Referencias cruzadas

55

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

(70) B7-H4 - VTCN1 (dominio V-set que contiene el inhibidor de activación de linfocitos T 1)

Nucleótido

60

n.º de registro de GenBank BX648021

n.º de versión de GenBank BX648021.1 GI:34367180

Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 08:40 AM

65 Referencias cruzadas

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

Otra información

5 Símbolo oficial: VTCN1
Otros alias: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7 h.5, PRO1291, VCTN1
Otras designaciones: miembro de la familia B7, H4; Miembro de la superfamilia B7 1; Molécula coestimuladora de linfocitos T B7x; Molécula coestimuladora de linfocitos T B7x; Inhibidor 1 de activación de linfocitos T que contiene el dominio V-set; Proteína coestimuladora inmunitaria B7-H4

10 **(71) PTK7** (*proteína tirosina cinasa PTK7 7*)

Nucleótido

15 n.º de registro de GenBank AF447176
n.º de versión de GenBank AF447176.1 GI:17432420
Fecha de actualización del registro de GenBank: 28 de noviembre de 2008, 01:51 PM

Polipéptido

20 n.º de registro de GenBank AAL39062
n.º de versión de GenBank AAL39062.1 GI:17432421
Fecha de actualización del registro de GenBank: 28 de noviembre de 2008, 01:51 PM

25 Referencias cruzadas

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

Otra información

30 Símbolo oficial: PTK7
Otros alias: CCK-4, CCK4
Otras designaciones: cinasa 4 de carcinoma de colon; tirosina proteína cinasa 7 inactiva; tirosina cinasa 7 seudorreceptora; similar a tirosina proteína cinasa 7

35 **(72) CD37** (*molécula de CD37*)

Nucleótido

40 n.º de registro de GenBank NM_001040031
n.º de versión de GenBank NM_001040031.1 GI:91807109
Fecha de actualización del registro de GenBank: 29 de julio de 2012, 02:08 PM

Polipéptido

45 n.º de registro de GenBank NP_001035120
n.º de versión de GenBank NP_001035120.1 GI:91807110
Fecha de actualización del registro de GenBank: 29 de julio de 2012, 02:08 PM

50 Referencias cruzadas

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

Otra información

55 Símbolo oficial: CD37
Otros alias: GP52-40, TSPAN26
Otras designaciones: antígeno CD37; antígeno de diferenciación celular 37; antígeno leucocitario CD37; antígeno de superficie de leucocitos CD37; tetraspanina-26; tspan-26

60 **ANTICUERPOS**

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

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

Immunogen: K7153A (Deckert J., et al Cancer Res 15 de abril de 2012; 72(8 suplemento): 4625)

(73) CD138 - SDC1 (sindecán 1)

5 Nucleótido

n.º de registro de GenBank AJ551176
n.º de versión de GenBank AJ551176.1 GI:29243141
Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de febrero de 2011, 12:09 AM

10

Polipéptido

n.º de registro de GenBank CAD80245
n.º de versión de GenBank CAD80245.1 GI:29243142
Fecha de actualización del registro de GenBank: 01 de febrero de 2011, 12:09 AM

15

Referencias cruzadas

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

20

Otra información

Símbolo oficial: SDC1
Otros alias: CD138, SDC, SYND1, sindecán
Otras designaciones: antígeno CD138; proteoglucano de heparán sulfato receptor de factor de crecimiento de fibroblastos; proteoglucano 1 de sindecán; sindecán-1

25

ANTICUERPOS

Biotest: MAb quimerizado (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster ASH #3060, 2010; WIPO Solicitud de Patente WO/2010/128087)
Por ejemplo, véase el documento US20090232810, SEQ ID NO: 1 y 2
Immunogen: B-B4 (Tassone P., et al Blood 104_3688-3696)
Por ejemplo, véase el documento US20090175863A1, SEQ ID NO: 1 y 2

30

35

(74) CD74 (molécula CD74, complejo mayor de histocompatibilidad, cadena invariante de clase II)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_004355
n.º de versión de GenBank NM_004355.1 GI:343403784
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre 2012, 02:30 PM

40

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_004346
n.º de versión de GenBank NP_004346.1 GI: 10835071
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre 2012, 02:30 PM

45

Referencias cruzadas

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

50

Otra información

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

55

60

ANTICUERPOS

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

65

Genmab: HuMax-CD74 (véase el sitio web)

(75) Claudinas - CL (Claudinas)

5 Referencias cruzadas

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

10 En los seres humanos, se han descrito 24 miembros de la familia - véanse las referencias bibliográficas.

(76) EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)

Nucleótido

15

n.º de registro de GenBank NM_005228

n.º de versión de GenBank NM_005228.3 GI:41927737

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM

20 Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_005219

n.º de versión de GenBank NP_005219.2 GI:29725609

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:47 PM

25

Referencias cruzadas

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

30 Otra información

Símbolo oficial: EGFR

Otros alias: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

35 Otras designaciones: homólogo de oncogén vírico de leucemia eritroblástica aviar (v-erb-b); proteína 40 inhibidora del crecimiento celular; proteína inductora de la proliferación celular 61; protooncogén c-ErbB-1; tirosina proteína cinasa receptora erbB-1

ANTICUERPOS

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

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

45

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

YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., et al MAbs. enero-febrero de 2009;1(1): 41-8.

Por ejemplo, véase el documento US5891996, SEQ ID NO: 27-34.

50

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

Nucleótido

55

n.º de registro de GenBank M34309

n.º de versión de GenBank M34309.1 GI:183990

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 PM

Polipéptido

60

n.º de registro de GenBank AAA35979

n.º de versión de GenBank AAA35979.1 GI:306841

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:47 PM

65 Referencias cruzadas

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

Otra información

- 5 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 designaciones: proteína c-ErbB-3 de tipo protooncogénico; receptor tirosina-proteína cinasa erbB-3; receptor de superficie celular de tipo tirosina cinasa HER3

10 **ANTICUERPOS**

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

- 15 **(78) RON - MST1R (receptor 1 que estimula macrófagos (tirosina cinasa relacionada con c-met))**

Nucleótido

- 20 n.º de registro de GenBank X70040
n.º de versión de GenBank X70040.1 GI:36109
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:17 PM

Polipéptido

- 25 n.º de registro de GenBank CCA49634
n.º de versión de GenBank CCA49634.1 GI:36110
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:17 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

- 35 Símbolo oficial: MST1R
Otros alias: CD136, CDw136, PTK8, RON
Otras designaciones: receptor de MSP; variante RON30 de MST1R; variante RON62 de MST1R; Proteína tirosina cinasa 8 PTK8; variante E2E3 de RON; tirosina cinasa relacionada con c-met; receptor de proteína estimulante de macrófagos; p185-Ron; variante 1 de RON soluble; variante 2 de RON soluble; variante 3 de RON soluble; variante 4 de RON soluble
- 40

(79) EPHA2 (receptor de EPH A2)

Nucleótido

- 45 n.º de registro de GenBank BC037166
n.º de versión de GenBank BC037166.2 GI:33879863
Fecha de actualización del registro de GenBank: 06 de marzo de 2012, 01:59 PM

Polipéptido

- 50 n.º de registro de GenBank AAH37166
n.º de versión de GenBank AAH37166.1 GI:22713539
Fecha de actualización del registro de GenBank: 06 de marzo de 2012, 01:59 PM

55 Referencias cruzadas

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

Otra información

- 60 Símbolo oficial: EPHA2
Otros alias: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK
Otras designaciones: receptor 2 de efrina de tipo A; proteína tirosina cinasa receptora de células epiteliales; variante 1 de EPHA2 soluble; receptor de tirosina-proteína cinasa ECK
- 65

ANTICUERPOS

Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al Clin Cancer Res. 1 de mayo de 2010;16(9):2562-2570)
Por ejemplo, véase el documento US20090304721A1, Fig 7 y 8.

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

Nucleótido

n.º de registro de GenBank M27394

n.º de versión de GenBank M27394.1 GI:179307

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de noviembre de 2009, 11:16 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA35581

n.º de versión de GenBank AAA35581.1 GI:179308

Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de noviembre de 2009, 11:16 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial: MS4A1

Otros alias: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7

Otras designaciones: antígeno CD20 de linfocitos β; antígeno de superficie B1 de linfocitos β; antígeno CD20; receptor de CD20; antígeno de superficie de leucocitos Leu-16

ANTICUERPOS

Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., et al BioDrugs. 1 de abril de 2012;26(2):71-82.

Por ejemplo, véase el documento US5736137, n.º de depósito de la ATCC HB-69119.

GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., et al Ann Pharmacother. Octubre de 2011;45(10):1248-55.

Por ejemplo, véase el documento US20090169550A1, SEQ ID NO: 2, 4 y 5.

Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., et al Leuk Lymphoma. mayo de 2010;51(5):747-55.

Por ejemplo, véase el documento US7919273B2, SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

(81) Tenascina C - TNC (Tenascina C)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_002160

n.º de versión de GenBank NM_002160.3 GI:340745336

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre de 2012, 02:33 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_002151

n.º de versión de GenBank NP_002151.2 GI:153946395

Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de septiembre de 2012, 02:33 PM

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

Símbolo oficial: TNC

Otros alias: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

Otras designaciones: GP 150-225; citotactina; antígeno de matriz extracelular asociado a glioma; hexabrachion (tenascina); antígeno miotendinoso; neuronectina; tenascina; tenascina-C isoforma 14/AD1/16

ANTICUERPOS

Phylogen: G11 (von Lukowicz T., et al J Nucl Med. abril de 2007;48(4):582-7) y F16 (Pedretti M., et al Lung Cancer. abril de 2009;64(1):28-33)
Por ejemplo, véase el documento US7968685, SEQ ID NO: 29, 35, 45 y 47.

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

Nucleótido

10 n.º de registro de GenBank U09278
n.º de versión de GenBank U09278.1 GI:1888315
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 09:22 AM

Polipéptido

15 n.º de registro de GenBank AAB49652
n.º de versión de GenBank AAB49652.1 GI:1888316
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 09:22 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

25 Símbolo oficial: FAP
Otros alias: DPPIV, FAPA
Otras designaciones: Gelatinasa unida a membrana de melanoma de 170 kDa; serina proteasa integral de membrana; seprasa

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

Nucleótido

35 n.º de registro de GenBank NM_012242
n.º de versión de GenBank NM_012242.2 GI:61676924
Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:48 PM

Polipéptido

40 n.º de registro de GenBank NP_036374
n.º de versión de GenBank NP_036374.1 GI:7110719
Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:48 PM

Referencias cruzadas

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

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

ANTICUERPOS

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

(84) CD52 (molécula de CD52)

60 Nucleótido

n.º de registro de GenBank NM_001803
n.º de versión de GenBank NM_001803.2 GI:68342029
65 Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:48 PM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank NP_001794
n.º de versión de GenBank NP_001794.2 GI:68342030
Fecha de actualización del registro de GenBank: 30 de septiembre de 2012, 01:48 PM

5 Referencias cruzadas

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

Otra información

10 Símbolo oficial: CD52
Otros alias: CDW52
Otras designaciones: antígeno CAMPATH-1; antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno CDW52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno 1 de cambridge pathology; proteína secretoria epididimal E5; he5; proteína 5 específica del epidídimo humano

ANTICUERPOS

20 Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., et al Cochrane Database Syst Rev. 15 de febrero de 2012;2:CD008078.
Por ejemplo, véase el n.º de registro de Drugbank DB00087 (BIOD00109, BTD00109)

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

Nucleótido

25 n.º de registro de GenBank NM_021181
n.º de versión de GenBank NM_021181.3 GI:1993571
Fecha de actualización del registro de GenBank: 29 de junio de 2012, 11:24 AM

Polipéptido

30 n.º de registro de GenBank NP_067004
n.º de versión de GenBank NP_067004.3 GI:19923572
Fecha de actualización del registro de 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

45 Símbolo oficial: SLAMF7
Otros alias: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1
Otras designaciones: proteína 19A24; CD2 subconjunto 1; receptor similar a CD2 que activa células citotóxicas; receptor similar a CD2 que activa células citotóxicas; proteína de membrana FOAP-12; nueva proteína similar a LY9 (antígeno linfocitario 9); proteína 19A

ANTICUERPOS

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

(86) Endoglina - ENG (Endoglina)

Nucleótido

55 n.º de registro de GenBank AF035753
n.º de versión de GenBank AF035753.1 GI:3452260
Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 06:36 PM

Polipéptido

60 n.º de registro de GenBank AAC32802
n.º de versión de GenBank AAC32802.1 GI:3452261
65 Fecha de actualización del registro de GenBank: 10 de marzo de 2010, 06:36 PM

Referencias cruzadas

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

Otra información

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

(87) Anexina A1 - ANXA1 (Anexina A1)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank X05908
n.º de versión de GenBank X05908.1 GI:34387
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:02 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank CCA29338
n.º de versión de GenBank CCA29338.1 GI:34388
Fecha de actualización del registro de GenBank: 02 de febrero de 2011, 10:02 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

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

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 (molécula de adhesión de células vasculares 1)

Nucleótido

n.º de registro de GenBank M60335
n.º de versión de GenBank M60335.1 GI:340193
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:56 AM

Polipéptido

n.º de registro de GenBank AAA61269
n.º de versión de GenBank AAA61269.1 GI:340194
Fecha de actualización del registro de GenBank: 23 de junio de 2010, 08:56 AM

Referencias cruzadas

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

Otra información

Símbolo oficial VCAM1
Otros alias: CD106, INCAM-100
Otras designaciones: antígeno CD106; proteína de adhesión a células vasculares 1

Secuencias de anticuerpos

Anti-Integrina $\alpha v \beta 6$ RHAB6.2

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
YAPKFQGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDYWGQGTLVTVSS

RHCB6.2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT
YAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGTPAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDYWGQGTLVTVSS

5

RHF

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGD
EYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCNEGTPTPYYFDYWGQGTLVTV
SS

10

RHFB6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGD
EYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCNEGTPAVPNLRGDLQVLAQKVA
GPYYFDYWGQGTLVTVSS

15

RHAY100bP

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
YAPKFQGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTPYPFDYWGQGTLVTVSS

RKF

20

ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

RKFL36L50

ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

25

RKC

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFS
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

30

Anti-CD33

VH de CD33 Hum195

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTG
YNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS

VK de CD33 Hum195

5 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGS
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPDFAFYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK

Anti-CD19

VH de CD19 B4 remodelación de la superficie

10 QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGSTVTV
SS

VK de CD19 B4 remodelación de la superficie

15 EIVLTQSPAISASPGERVMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSEMPEDAATYYCHQSGSYTFGGGTKLEIK

Anti-her2 cadena VH de Herceptin

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVS
S

cadena VL de Herceptin

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSRSGTDFTLTISLQPEDFAFYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

25 *Anti-CD25*

VK de Simulect (también conocido como basiliximab)

30 QIVSTQSPAISASPGKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSEMAEDAATYYCHQRSSYTFGGGTKLEIK

VH de Simulect

QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIYPGNSDTSYN
QKFEGKAKLTAVTASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDYGYFDYWGQGTLLTVSS

35 *Anti-PSMA* VH '1 desinmunizada

EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTETIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYN
QKFEDKATLTVDKSTDYMEVSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

VK '1 desinmunizada

DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIWASTRHTGIPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

5

VH1 '5 desinmunizada

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDGVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

10 VH2 '5 desinmunizada

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VH3 '5 desinmunizada

15

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VH4 '5 desinmunizada

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

20

VK1 '5 desinmunizada

NIVMTQFPSSMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFTGSGSATDFTLTISLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK

25

VK2 '5 desinmunizada

NIVMTQFPSSMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

30 VK3 '5 desinmunizada

NIQMTQFPSAMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK4 '5 desinmunizada

35

NIQMTQFPSAMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK DI '5 desinmunizada

NIVMTQFPKMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVDP
RFSGSGSGTDFILTISSVQAEDLVDDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

VH DI '5 desinmunizada

5 EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHA '5 humanizada

10 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHB '5 humanizada

15 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHC '5 humanizada

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHD '5 humanizada

25 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHE '5 humanizada

30 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHF '5 humanizada

35 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RHG '5 humanizada

40 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

RKA '5 humanizada

DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR
FSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKB '5 humanizada

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR
FSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

5 RKC '5 humanizada

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

10 RKD '5 humanizada

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKE '5 humanizada

15

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR
FTGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKF '5 humanizada

20

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSR
FSGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKG '5 humanizada

NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSR
FTGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

25 El anticuerpo precursor también puede ser una proteína de fusión que comprende una secuencia de péptido 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; documento WO 01/45746). Los anticuerpos de la invención incluyen proteínas de fusión con secuencias de ABP enseñadas 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.

30

En una realización, el anticuerpo se ha generado para dirigirse específicamente al antígeno $\alpha_v\beta_6$ relacionado con tumores.

35

El agente de unión a células puede estar marcado, por ejemplo, para ayudar en la detección o purificación del agente, ya sea antes de su incorporación en forma de conjugado o como parte del conjugado. El marcador puede ser un marcador de biotina. En otra realización, el agente de unión a células puede estar marcado con un radioisótopo.

40

Las realizaciones de la presente invención incluyen ConjC, en donde el agente de unión a células se selecciona entre un anticuerpo contra cualquiera de los antígenos analizados anteriormente.

Las realizaciones de la presente invención incluyen ConjC, en donde el agente de unión a células se selecciona entre cualquiera de los anticuerpos analizados anteriormente.

45

Carga de fármaco

La carga de fármaco es el número medio de fármacos de PBD por agente de unión a células, por ejemplo, anticuerpo. En los casos donde los compuestos de la invención están unidos a cisteínas, la carga de fármaco puede variar de 1 a 8 fármacos (D) por agente de unión a células, es decir, donde se unen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 restos de fármaco de manera covalente al agente de unión a células. Las composiciones de conjugados incluyen colecciones de agentes de unión a células, por ejemplo, anticuerpos, conjugados con una serie de fármacos, de 1 a 8. En los casos donde los

50

compuestos de la invención están unidos a lisinas, la carga de fármaco puede variar de 1 a 80 fármacos (D) por agente de unión a células, aunque se puede preferir un límite superior de 40, 20, 10 u 8. Las composiciones de conjugados incluyen colecciones de agentes de unión a células, por ejemplo, anticuerpos, conjugados con una serie de fármacos, de 1 a 80, de 1 a 40, de 1 a 20, de 1 a 10 o de 1 a 8. El número promedio de fármacos por anticuerpo en preparaciones de ADC derivado de reacciones de conjugación se puede caracterizar por medios convencionales tales como UV, HPLC en fase inversa, HIC, espectroscopía de masas, ensayo ELISA y electroforesis. También se puede determinar la distribución cuantitativa de los ADC en función de p. Mediante ELISA, puede determinarse el valor promediado de p en una preparación particular de ADC (Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852). Sin embargo, la distribución de los valores de p (fármaco) no es perceptible por la unión de anticuerpo-antígeno y la limitación de detección de ELISA. Asimismo, el ensayo ELISA para la detección de conjugados anticuerpo-fármaco no determina dónde se unen los restos de fármaco al anticuerpo, tales como los fragmentos de cadena pesada o cadena ligera o los restos de aminoácido particulares. En algunos casos, la separación, purificación y caracterización de los ADC homogéneos donde p es un determinado valor derivado de ADC con otras cargas de fármaco se puede conseguir por medios tales como HPLC en fase inversa o electroforesis. Dichas técnicas también son aplicables a otros tipos de conjugados.

Para algunos conjugados de fármaco-anticuerpo, p puede estar limitado por el número de sitios de unión en el anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo puede tener solo uno o algunos grupos tiol de la cisteína, o puede tener solo uno o varios grupos tiol suficientemente reactivos a través de los cuales se puede unir un enlazador. Una mayor carga de fármaco, por ejemplo, $p > 5$, puede causar agregación, insolubilidad, toxicidad o pérdida de la permeabilidad celular de ciertos conjugados anticuerpo-fármaco.

Normalmente, se conjugan menos que el máximo teórico de restos de fármaco con un anticuerpo durante una reacción de conjugación. Un anticuerpo puede contener, por ejemplo, muchos restos lisina que no reaccionan con el intermedio fármaco-enlazador (D-L) o el reactivo enlazador. Solo los grupos lisina más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador que reacciona con aminas. Asimismo, solo los grupos tiol de cisteína más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador que reacciona con tiol. En general, los anticuerpos no contienen muchos, o ningún, grupo tiol de cisteína reactivo que puede estar unido a un resto de fármaco. La mayoría de restos tiol de la cisteína en los anticuerpos de los compuestos se encuentran como puentes disulfuro y deben reducirse con un agente reductor tal como ditioneitol (DTT) o TCEP, en condiciones parcial o totalmente reductoras. La carga (relación fármaco/anticuerpo) de un ADC puede controlarse de varias maneras diferentes, incluyendo: (i) limitar el exceso molar del intermedio fármaco-enlazador (D-L) o reactivo enlazador con respecto al anticuerpo, (ii) limitar el tiempo de la reacción de conjugación o la temperatura y (iii) limitar de forma parcial o limitar las condiciones reductoras para la modificación del tiol de la cisteína.

Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercadena reducibles, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para conjugación con los reactivos enlazadores mediante tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (ditiotritol). Por lo tanto, cada puente de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos tiol reactivos. Pueden introducirse grupos nucleófilos adicionales en los anticuerpos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), dando como resultado la conversión de una amina en un tiol. Pueden introducirse grupos tiol reactivos en el anticuerpo (o fragmento del mismo) modificando por ingeniería genética uno, dos, tres, cuatro o más restos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más restos de aminoácido de cisteína no nativos). El documento US 7521541 enseña el diseño por ingeniería genética de anticuerpos mediante la introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.

Pueden introducirse por ingeniería genética aminoácidos de cisteína en sitios reactivos en un anticuerpo y que no forman enlaces disulfuro intracadena 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 fármaco-enlazador de la presente invención que tienen grupos electrófilos reactivos con tiol, tales como maleimida o alfa-haloamidas para formar ADC con anticuerpos modificados con cisteína y los restos de fármaco de PBD. Por lo tanto, la ubicación del grupo farmacológico puede ser diseñada, controlada y conocida. La carga del fármaco se puede controlar ya que los grupos de cisteína tiol modificados por ingeniería genética reaccionan normalmente con reactivos de enlace reactivos con tiol o reactivos de fármaco-enlazador con alto rendimiento. La modificación por ingeniería genética de un anticuerpo IgG para introducir un aminoácido de cisteína mediante sustitución en un solo sitio en la cadena pesada o ligera proporciona dos nuevas cisteínas en el anticuerpo simétrico. Puede lograrse una carga de fármaco próxima a 2 con una práctica homogeneidad del producto de conjugación ADC.

En los casos donde más de un grupo nucleófilo o electrófilo del anticuerpo reacciona con un intermedio de enlazador-fármaco o el reactivo enlazador seguido del reactivo de resto de fármaco, el producto obtenido es una mezcla de compuestos de ADC con una distribución de restos de fármaco unidos a un anticuerpo, por ejemplo, 1, 2 o 3, etc. Los métodos de cromatografía de líquidos, tales como en fase reversa polimérica (PLRP) y de interacción hidrofóbica (HIC) pueden separar a los compuestos en la mezcla por el valor de carga del fármaco. Las preparaciones de ADC con un solo valor de carga de fármaco (p) pueden aislarse, sin embargo, estos ADC de valor de carga único pueden seguir siendo mezclas heterogéneas debido a que los restos de fármaco pueden estar unidos, a través del enlazador, en diferentes sitios en el anticuerpo.

Por tanto, las composiciones de conjugado de anticuerpo-fármaco de la invención incluyen mezclas de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco en los que el anticuerpo tiene uno o más restos de fármaco PBD y en los que los restos de fármaco pueden unirse al anticuerpo en varios restos de aminoácido.

- 5 En una realización, el número medio de grupos dímeros de pirrolobenzodiazepina por agente de unión a células se encuentra en el intervalo de 1 a 20. En algunas realizaciones, el intervalo se selecciona de 1 a 8, de 2 a 8, de 2 a 6, de 2 a 4 y de 4 a 8.

En algunas realizaciones, hay un grupo de dímero de pirrolobenzodiazepina por agente de unión a células.

10

Otras formas incluidas

A menos que se especifique de otro modo, se incluyen las formas iónicas, sal, solvato y protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una sal o un solvato de la misma, así como las formas protegidas convencionales. De forma similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N+HR¹R²), una sal o un solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato, así como las formas protegidas convencionales de un grupo amino. De forma similar, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻), una sal o un solvato de la misma, así como las formas protegidas convencionales.

20

Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se tratan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

25

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺ y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ion amonio (es decir NH₄⁺) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ejemplos de algunos iones amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

30

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, los obtenidos a partir de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

40

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, los obtenidos a partir de los ácidos orgánicos siguientes: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluqueptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, los obtenidos a partir de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45

50

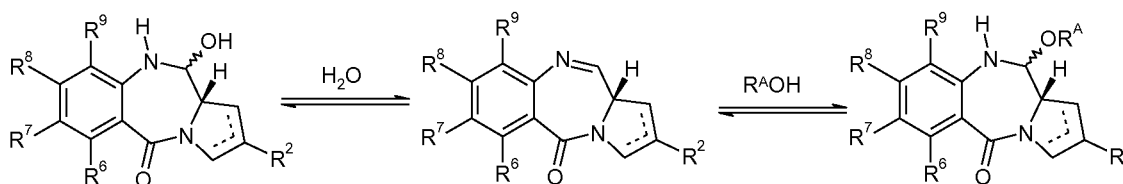
Solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. En el presente documento el término "solvato" se usa en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo compuesto activo, sal del compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede definir oportunamente como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

55

La invención incluye compuestos en los que un disolvente se añade a través del enlace imina del resto PBD, que se ilustra a continuación, donde el disolvente es agua o un alcohol (R^AOH, en donde R^A es alquilo C₁₋₄):

60



Estas formas pueden denominarse las formas carbinolamina y éter de carbinolamina del PBD (tal como se describe en la sección anterior en referencia a R¹⁰). El resto de estos equilibrios depende de las condiciones en las que se encuentran los compuestos, así como de la naturaleza del resto en sí mismo.

Estos compuestos particulares se pueden aislar en forma sólida, por ejemplo, por liofilización.

Isómeros

Determinados compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas especiales, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, formas t- y r-; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas barco, silla, torsión, sobre y media silla; y combinaciones de los mismos, colectivamente denominadas en lo sucesivo "isómeros" (o "formas isoméricas").

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

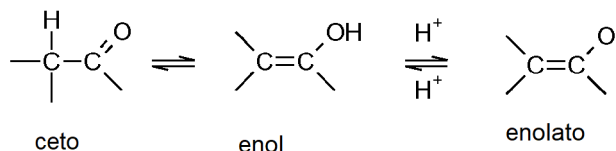
"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las convenciones y definiciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el sentido en el que el compuesto rota el plano de luz polarizada, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Cabe destacar que, excepto como se analiza a continuación para formas tautómeras, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. De forma similar, una referencia al orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que pertenecen a esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *tert*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hiroxiazó y nitro/aci-nitro.



El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Cabe destacar que en el término "isómero" están incluidos de forma específica los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la invención pueden tener propiedades DMPK (de metabolismo del fármaco y farmacocinéticas) mejoradas, con respecto a distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado por ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus profármacos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo.

A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo (total o parcialmente) mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Los métodos de preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento o métodos conocidos, de una manera conocida.

Actividad biológica

Ensayos de proliferación celular *in vitro*

En general, la actividad citotóxica o citostática de un conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) se mide: exponiendo a células de mamífero que tienen proteínas receptoras, por ejemplo HER2, al anticuerpo del ADC en un medio de cultivo celular; cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular. Se usan ensayos *in vivo* basados en células para medir la viabilidad (proliferación), citotoxicidad e inducción de la apoptosis (activación de la caspasa) del ADC de la invención.

Puede medirse la potencia *in vitro* de los conjugados de anticuerpo-fármaco mediante un ensayo de proliferación celular. El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiterGlo® es un método de ensayo homogéneo comercialmente disponible (Promega Corp., Madison, WI), basado en la expresión recombinante de la luciferasa de coleópteros (Patentes de los Estados Unidos n.º 5583024; 5674713 y 5700670). Este ensayo de proliferación celular

determina el número de células viables en un cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crounc et al.(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6602677). El ensayo CellTiterGlo® se realiza en formato de 96 pocillos, convirtiéndolo en adecuado para cribado automatizado de alto rendimiento (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el reactivo individual (CellTiter-Glo® Reagent) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requiere el lavado de las células, la retirada del medio y múltiples etapas de pipeteado. El sistema detecta tan poco como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar. Las células se pueden tratar de manera continua con ADC, o se pueden tratar y separar del ADC. En general, las células tratadas de forma breve, es decir, 3 horas, mostraron los mismos efectos de potencia que las células tratadas de forma continua.

El formato de "adición-mezcla-medida" da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente de "tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de célula y del medio utilizados. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativas (ULR). El sustrato, luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por la luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP a AMP y generación de fotones.

También puede medirse la potencia *in vitro* de los conjugados de anticuerpo-fármaco mediante un ensayo de citotoxicidad. Las células adherentes cultivadas se lavan con PBS, se desprenden con tripsina, se diluyen en medio completo, que contiene FCS al 10 %, se centrifugan, se resuspenden en medio fresco y se cuentan con un hemocitómetro. Los cultivos en suspensión se cuentan directamente. Las suspensiones de células monodispersas adecuadas para el recuento pueden requerir la agitación de la suspensión por aspiración repetida para romper los cúmulos de células.

La suspensión celular se diluye a la densidad de siembra deseada y se dispensa (100 µl por pocillo) en placas negras de 96 pocillos. Las placas de líneas celulares adherentes se incuban durante la noche para permitir la adherencia. Los cultivos celulares en suspensión se pueden utilizar el día de la siembra.

Se prepara una solución madre (1 ml) de ADC (20 µg/ml) en el medio de cultivo celular apropiado. Se preparan diluciones seriadas de 10 veces de la solución madre de ADC en tubos de centrifugación de 15 ml transfiriendo en serie 100 µl a 900 µl de medio de cultivo celular.

Se dispensan cuatro pocillos duplicados de cada dilución de ADC (100 µl) en placas negras de 96 pocillos, previamente emplacada con suspensión celular (100 µl), lo que resulta en un volumen final de 200 µl. Los pocillos de control reciben medio de cultivo celular (100 µl).

Si el tiempo de duplicación de la línea celular es superior a 30 horas, la incubación de ADC es de 5 días, de lo contrario, se realiza una incubación de cuatro días.

Al final del periodo de incubación, se evalúa la viabilidad celular con el ensayo de AlamarBlue. AlamarBlue (Invitrogen) se dispensa sobre toda la placa (20 µl por pocillo) y se incuba durante 4 horas. La fluorescencia de AlamarBlue se mide a una excitación de 570nm, emisión de 585nm en el lector de placas Varioskan Flash. El porcentaje de supervivencia celular se calcula a partir de la fluorescencia media en los pocillos tratados con ADC en comparación con la fluorescencia media en los pocillos de control.

Eficacia *in vivo*

La eficacia *in vivo* de los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) de la invención puede medirse mediante estudios de xenoinjerto de tumores en ratones. Por ejemplo, puede medirse la eficacia *in vivo* de un ADC anti-HER2 de la invención mediante un modelo de ratón de explante transgénico con alta expresión de HER2. Se propaga un aloinjerto procedente del ratón transgénico Fo5 mmtv que no responde a, o responde mal a, tratamiento con HERCEPTIN®. Se trata a los sujetos una vez con ADC a ciertos niveles de dosis (mg/kg) y de exposición a fármaco PBD (µg/m²); y control de tampón de placebo (vehículo) y se monitorizan durante dos semanas o más para medir el tiempo hasta la duplicación del tumor, destrucción logarítmica de células y reducción del tumor.

Uso

Los conjugados de la invención se pueden usar para proporcionar un compuesto de PBD en una ubicación diana.

La ubicación diana es preferentemente una población de células proliferativas. El anticuerpo es un anticuerpo para un antígeno presente en una población de células proliferativas.

En una realización, el antígeno está ausente o presente a un nivel reducido en una población de células no proliferativas en comparación con la cantidad de antígeno presente en la población de células proliferativas, por

ejemplo una población de células tumorales.

En la ubicación diana, el enlazador se puede dividir para liberar un RelA compuesto. Por consiguiente, el conjugado se puede usar para proporcionar selectivamente un RelA compuesto a la ubicación diana.

5

El enlazador puede escindirse mediante una enzima presente en la ubicación diana.

La ubicación diana puede encontrarse *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

- 10 Los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) de la invención incluyen aquellos con utilidad para la actividad anticancerígena. En particular, los compuestos incluyen un anticuerpo conjugado, es decir, unido covalentemente mediante un enlazador, a un resto de fármaco PBD, es decir, toxina. Cuando el fármaco no está conjugado con un anticuerpo, el fármaco PBD tiene un efecto citotóxico. La actividad biológica del resto de fármaco PBD se modula, por lo tanto, por conjugación a un anticuerpo. Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) de la invención suministran selectivamente una dosis efectiva de un agente citotóxico al tejido tumoral, gracias a lo cual se puede lograr una mayor selectividad, es decir, una menor dosis eficaz.

20 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto conjugado como se describe en el presente documento para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, también se proporciona un compuesto conjugado como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. En el presente documento también se describe el uso de un compuesto conjugado en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa.

- 25 Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un conjugado candidato trata o no una afección proliferativa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, los ensayos que se pueden usar de manera práctica para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular se describen en los ejemplos siguientes.

30 La expresión "enfermedad proliferativa" se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anómalas que no es deseada, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico, *in vitro* o *in vivo*.

35 Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero sin limitación, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), linfomas, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos) y aterosclerosis. Los cánceres de interés particular incluyen, pero sin limitación, leucemias y cánceres de ovario.

40 Cualquier tipo de célula puede tratarse, incluyendo, pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovárica, de próstata, hígado (hepática), riñón (renal), de vejiga, de páncreas, de cerebro y de piel.

- 45 En una realización, el tratamiento es de un cáncer de páncreas.
En una realización, el tratamiento es de un tumor que tiene una integrina $\alpha_v\beta_6$ en la superficie de la célula.

50 Se contempla que los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) de la presente invención se pueden usar para tratar diversas enfermedades o trastornos, por ejemplo, caracterizadas por la sobreexpresión de un antígeno tumoral. Las afecciones o los trastornos hiperproliferativos incluyen a modo de ejemplo tumores benignos o malignos; leucemia, neoplasias hematológicas y linfoides. Otros incluyen trastornos neuronales, gliales, astrocitarios, hipotalámicos, glandulares, de macrófagos, epiteliales, estromales, blastocélulas, inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos, incluyendo autoinmunitarios.

55 En general, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer. Los ejemplos de cáncer a tratar en el presente documento incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Más ejemplos particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo cáncer de células escamosas epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o estomacal incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

65 Las enfermedades autoinmunes para las que se pueden usar los compuestos de ADC en el tratamiento incluyen trastornos reumatológicos (tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus,

tal como LES y nefritis lúpica, polimiositis/dermatomiositis, crioglobulinemia, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y artropatía psoriásica), artrosis, trastornos gastrointestinales y del hígado autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), gastritis autoinmunitaria y anemia perniciosa, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y celiaquía), vasculitis (tales como, por ejemplo, vasculitis asociada a ANCA, incluyendo vasculitis de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y poliarteritis), trastornos neurológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de opsoclonía-mioclónia, miastenia grave, neuromielitis óptica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y polineuropatías autoinmunes), trastornos renales (tales como, por ejemplo, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture y la enfermedad de Berger), trastornos dermatológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, urticaria, pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso y lupus eritematoso cutáneo), trastornos hematológicos (tales como, por ejemplo, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura postransfusión y anemia hemolítica autoinmune), aterosclerosis, uveítis, enfermedades autoinmunitarias de la audición (tales como, por ejemplo, enfermedad del oído interno y pérdida de audición), enfermedad de Behçet, síndrome de Raynaud, trasplante de órganos y trastornos endocrinos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, trastornos autoinmunitarios relacionados con la diabetes tales como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), enfermedad de Addison y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (por ejemplo, enfermedad de Grave y tiroiditis)). Las más preferidas de dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, vasculitis asociada a ANCA, lupus, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad de Graves, DMID, anemia perniciosa, tiroiditis y glomerulonefritis.

Métodos de tratamiento

Los conjugados de la presente invención se pueden usar en un método de terapia. También se proporciona un compuesto conjugado para su uso en un método de tratamiento, que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto conjugado de la invención. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para mostrar un beneficio a un paciente. Dicho beneficio puede ser al menos la mejora de al menos un síntoma. La cantidad real administrada, y la velocidad y el ciclo de tiempo de administración, dependerán de la naturaleza y la gravedad de lo que se está tratando. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosificación, es de la responsabilidad de los facultativos generales y otros médicos.

Un compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea de forma simultánea o secuencial dependiendo de la afección a tratar. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, tales como quimioterapéuticos); cirugía; y radioterapia.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, Independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales antimitóticos, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizantes e inhibidores de cinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos utilizados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n.º CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino(II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semaphore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel técnicamente diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), chlorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-

- 1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clorofazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán,
- 5 novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, calicheamicina, calicheamicina gamma11, calicheamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina relacionados con cromoproteína), aclacinomisinas,
- 10 actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antisuiprarrenales tales como
- 20 aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziacuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxirena; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguanina; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida;
- 25 procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona;
- 30 vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.
- 35 También se incluye en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (los SERM, forma siglada de selective estrogen receptor modulator), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tal como,
- 40 por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo nucleosídico de citosina de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como los inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de la lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente, los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular anómala, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tal como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas para terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®;
- 50 PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.
- También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), ofatumumab (ARZERRA®, GSK), pertuzumab (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).
- 55 Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los conjugados de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab,
- 60 omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab,
- 65

tacatuzumab tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además del principio activo, es decir, un compuesto conjugado, un excipiente, vehículo, tampón, estabilizante u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del transportador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, o por inyección, por ejemplo, cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma de comprimido, una cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un transportador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un transportador líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicóles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido tal como gelatina.

Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o inyección en el sitio de aflicción, el principio activo se encuentra en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que está despirogenada y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la materia serán bien capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Ringer lactado. Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según sea necesario.

Formulaciones

Si bien es posible que el compuesto conjugado se use (por ejemplo, se administre) solo, a menudo es preferible presentarlo como una composición o formulación.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preparado, medicamento) que comprende un compuesto conjugado, como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto conjugado, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes.

En una realización, la composición comprende además otros principios activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EEUU), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un conjugado radiomarcado con [¹¹C] o compuesto de tipo conjugado, como se define en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del principio activo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas farmacéuticas, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el compuesto activo con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y luego dando forma al producto, si es necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, temporizada o sostenida; o una combinación de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, apirógenos y estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que se disuelve el principio activo, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener además otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer lactado. Normalmente, la concentración del principio activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificaciones

Un experto en la materia apreciará que las dosis adecuadas del compuesto conjugado y las composiciones que comprenden el compuesto conjugado adecuadas, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosis óptima implicará generalmente el equilibrado del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, el sexo, la edad, el peso, la afección, la salud en general y el historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario o clínico, aunque en general, la dosis se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado, sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

La administración puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, las células diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico, veterinario o clínico.

En general, una dosis adecuada del principio activo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más normalmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el principio activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y, por lo tanto, el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

En una realización, se administra el principio activo a un paciente humano de acuerdo con la siguiente pauta posológica: aproximadamente 100 mg 3 veces al día.

En una realización, se administra el principio activo a un paciente humano de acuerdo con la siguiente pauta posológica: aproximadamente 150 mg 2 veces al día.

En una realización, se administra el principio activo a un paciente humano de acuerdo con la siguiente pauta posológica: aproximadamente 200 mg 2 veces al día.

Sin embargo, en una realización, el compuesto conjugado se administra a un paciente humano de acuerdo con la siguiente pauta posológica: aproximadamente 50 o aproximadamente 75 mg 3 o 4 veces al día.

En una realización, el compuesto conjugado se administra a un paciente humano de acuerdo con la siguiente pauta posológica: aproximadamente 100 o aproximadamente 125 mg 2 veces al día.

Las cantidades de dosis descritas anteriormente pueden aplicarse al conjugado (incluyendo el resto de PBD y el enlazador al anticuerpo) o la cantidad eficaz de compuesto de PBD proporcionada, por ejemplo, la cantidad de compuesto que puede liberarse tras la escisión del enlazador.

Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosis adecuada de un ADC de la invención dependerá del tipo

de enfermedad que se vaya a tratar, como se ha definido anteriormente, la gravedad y la evolución de la enfermedad, dependiendo de si la molécula se administra con fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, el historial clínico del paciente y la respuesta al anticuerpo, y el criterio del médico tratante. La molécula se administra adecuadamente al paciente una vez o en una serie de tratamientos. Dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad, una dosis candidata inicial para su administración a un paciente es de aproximadamente 1 µg/kg a 15 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de molécula, ya sea, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Una dosificación diaria típica puede variar desde aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Una dosificación a modo de ejemplo de ADC a administrar al paciente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del paciente. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Una pauta posológica a modo de ejemplo comprende un ciclo de administración de una dosis de carga inicial de aproximadamente 4 mg/kg, seguida de dosis adicionales cada semana, dos semanas o tres semanas de un ADC. Pueden ser útiles otras pautas posológicas. El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales.

Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección e incluye una reducción en la velocidad de avance, una detención en la velocidad de avance, regresión de la afección, mejora de la afección y cura de la afección. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis, prevención) también se incluye.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un principio activo o de un material, composición o dosificación que comprende un principio activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta posológica deseada.

De manera similar, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un principio activo o de un material, composición o dosificación que comprende un principio activo, que es eficaz para producir cierto efecto profiláctico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta posológica deseada.

Preparación de conjugados de fármaco

Los conjugados de anticuerpo-fármaco, así como los conjugados con otros agentes de unión a células, pueden prepararse por varias vías, empleando reacciones de química orgánica, condiciones y reactivos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo la reacción de un grupo nucleófilo de un anticuerpo o agente de unión a células con un reactivo de enlazador de fármaco. Puede emplearse este método con varios anticuerpos y agentes de unión a células para preparar los conjugados de anticuerpo-fármaco de la invención.

Los grupos nucleófilos en los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, grupos tiol de la cadena lateral, por ejemplo, cisteína. Los grupos tiol son nucleófilos y capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos en restos enlazadores, tales como aquellos de la presente invención. Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercadena reducibles, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para conjugación con reactivos enlazadores por tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (reactivo de Cleland, ditiotreitól) o TCEP (clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina; Getz et al (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80; Soltec Ventures, Beverly, MA). Por lo tanto, cada puente disulfuro de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos tiol reactivos. Pueden introducirse grupos nucleófilos adicionales en los anticuerpos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), dando como resultado la conversión de una amina en un tiol.

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un monotrema (por ejemplo, un ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), un can (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un équido (por ejemplo, un caballo), un suido (por ejemplo, un cerdo), un óvido (por ejemplo, una oveja), un bóvido (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un simio o mono), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un gran simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede encontrarse en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto. En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

En una realización, el paciente es una población donde cada paciente tiene un tumor que tiene $\alpha\beta_6$ integrina en la

superficie de la célula.

Ejemplos

5 Métodos experimentales generales para el Ejemplo 1

Los disolventes anhidros se prepararon por destilación bajo una atmósfera de nitrógeno seco en presencia de un agente de secado adecuado y se almacenaron sobre tamices moleculares de 4 Å o alambre de sodio.

10 El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) usando gel de sílice Merck Kieselgel 60 F254, con indicador fluorescente en placas de aluminio. La visualización de la TLC se logró con luz UV o vapor de yodo, a menos que se indique otra cosa. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice Merck Kieselgel 60 F254. Los disolventes de extracción y cromatografía se compraron y usaron sin purificación adicional de Fisher Scientific, R. U. Todos los productos químicos se compraron de Aldrich, Lancaster o BDH.

15 Los valores de desplazamiento químico de la RMN de protón se midieron en la escala delta a 400 MHz con un Bruker AV400. Se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; quin., quintuplete; m, multiplete; a, ancho. Las constantes de acoplamiento se indican en Hz. A menos que se indique otra cosa, la cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) se realizó en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385). Los datos de espectroscopia de masas (EM) se recolectaron usando un instrumento LCT Waters Micromass acoplado a un módulo de separaciones por HPLC 2795 de Waters. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio y gel de sílice (Merck 60, F₂₅₄). Todos los demás productos químicos y disolventes se usaron tal como se suministraron sin purificación adicional.

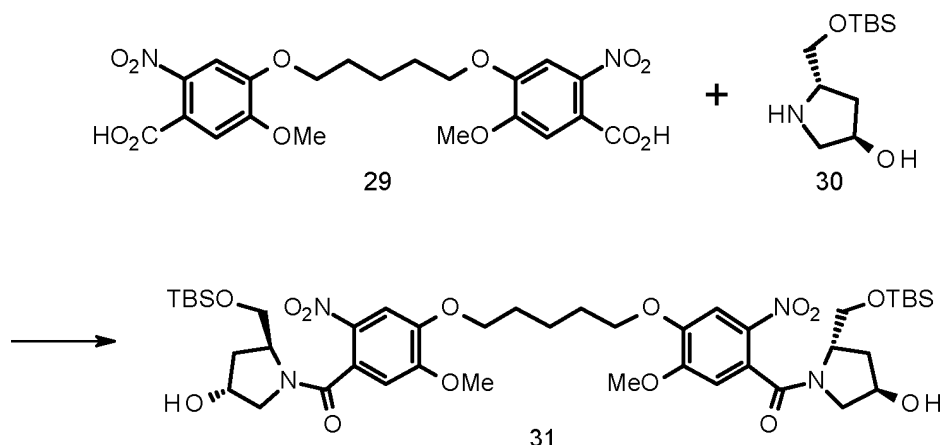
25 Los datos de CLEM se obtuvieron usando un Shimadzu Nexera series LC/MS con un Shimadzu LCMS-2020 quadrupole MS, con ionización por electrospray. Fase móvil A - ácido fórmico al 0,1 % en agua. Fase móvil B - ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Caudal de 0,80 ml/min. Gradiente de B al 5 % que aumenta hasta B al 100 % durante 2,00 min, permaneciendo a B al 100 % durante 0,50 min y después volviendo a bajar a B al 5 % durante 0,05 min (mantenido durante 0,45 min). El tiempo total de ejecución es 3 min. Columna: Waters Aquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm; (Sistema 1).

30 O, gradiente de B al 5 % que aumenta hasta B al 100 % durante 10,00 min, permaneciendo a B al 100 % durante 2,00 min y después volviendo a bajar a B al 5 % durante 0,10 min (mantenido durante 2,90 min). El tiempo de ejecución total es de 15 minutos. Columna: Gemini-NX 3u C18 110A, 100 x 2,00 mm; (Sistema 2).

35 Cromatogramas basados en detección UV a 254 nm. Los espectros de masas se lograron usando la EM en modo positivo.

Ejemplo 1

40 (i) (S)-((pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-amino-5-metoxi-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)metanona) (35)





25

30

35

40

66

cetona **32** (21,98 g, 23,96 mmol) en DCM anhidro (400 ml) que contenía 2,6-lutidina (22,33 ml, 0,192 mol, 8,0 equiv.) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min después de lo cual, el análisis mediante CLEM indicó la reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó rápidamente con DCM (500 ml) y se lavó con agua enfriada con hielo (600 ml), bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo (400 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dejar un aceite en bruto de color pardo. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de n-hexano al 80 %/acetato de etilo al 20 % hasta n-hexano al 66 %/acetato de etilo al 33 %] dio **33** puro en forma de una espuma de color pardo (16,40 g, 58 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,28 min; Sin datos EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa).

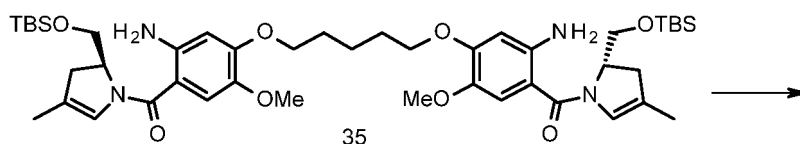
(d) (S)-((pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(5-metoxi-2-nitro-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)metanona) (**34**)

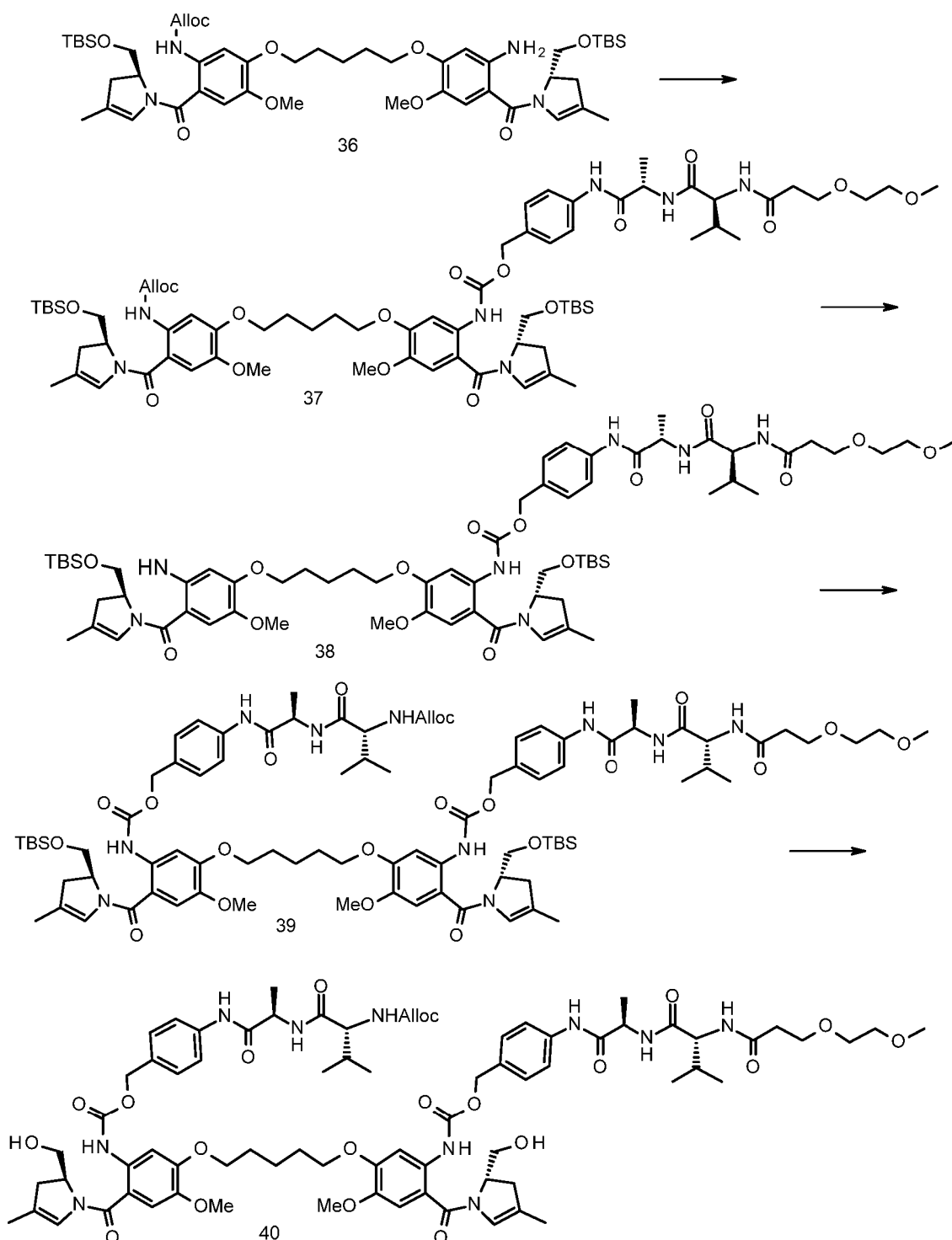
Se disolvieron triflato **33** (5,06 g, 4,29 mmol), ácido metil borónico (1,80 g, 30,00 mmol, 7 equiv.) y trifenilarsina (1,05 g, 3,43 mmol, 0,8 equiv.) en dioxano anhidro y se agitaron en una atmósfera de argón. Después, se añadió Pd (II) cloruro de bisbenzonitrilo y la mezcla de reacción se calentó rápidamente hasta 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celite (se lavó a través de acetato de etilo), el filtrado se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de n-hexano al 50 %/acetato de etilo al 50 %] dio **34** puro en forma de una espuma de color pardo (4,31 g, 59 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,23 min; EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 913,50 ([M+H]⁺, 100).

(e) (S)-((pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-amino-5-metoxi-4,1-fenileno))bis(((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)metanona) (**35**)

Se añadió en una porción polvo de zinc (26,48 g, 0,405 mol, 36,0 equiv.) a una solución del compuesto bis-nitro **34** (10,26 g, 11,24 mmol) en ácido fórmico al 5 % / metanol (200 ml) manteniendo la temperatura entre 25-30 °C con la ayuda de un baño de agua fría. La reacción se agitó a 30 °C durante 20 minutos, después de lo cual, la CLEM mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el exceso de zinc, que se lavó con acetato de etilo (600 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (500 ml), bicarbonato sódico saturado (500 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de cloroformo al 100 % hasta cloroformo al 99 %/metanol de 1 %] dio **35** puro en forma de una espuma de color naranja (6,22 g, 65 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,20 min; EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 853,50 ([M+H]⁺, 100).

(ii) 4-((10*R*,13*R*)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil ((S)-((pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-((S)-2-(hidroximetil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxi-5,1-fenileno))dicarbamato de 4-((*R*)-2-((*R*)-2-(((aliloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)bencilo (**40**)





- 5 (a) (5-((5-(5-amino-4-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-2-metoxifenoxi)pentil)oxi)-2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxifenil)carbamato de alilo (**36**)

10 Se añadió piridina (1,156 ml, 14,30 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de la bis-anilina **35** (8,14 g, 9,54 mmol) en DCM anhidro (350 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 5 minutos, se añadió cloroformato de alilo (0,911 ml, 8,58 mmol, 0,9 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con una solución saturada de CuSO₄ (400 ml), bicarbonato sódico saturado (400 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO₄. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de n-hexano al 66 %/acetato de etilo al 33 % hasta n-hexano al 33 %/acetato de etilo al 66 %] dio **36** puro en forma de una espuma

de color naranja (3,88 g, 43 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,27 min; EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 937,55 ($[M+H]^+$, 100).

(b) 4-((10S, 13S)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil ((S)-(pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxi-5,1-fenileno))dicarbamato de alilo (**37**)

Se añadió trietilamina (0,854 ml, 6,14 mmol, 2,2 equiv.) a una solución en agitación de la anilina **36** (2,62 g, 2,79 mmol) y trifosgeno (0,30 g, 1,00 mmol, 0,36 equiv.) en THF anhidro (50 ml) en argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El análisis mediante CLEM de una alícuota inactivada con metanol, mostró la formación del isocianato. Se añadió en una porción una solución de mPEG₂-Val-Ala-PAB-OH (1,54 g, 3,63 mmol, 1,3 equiv.) y trietilamina (0,583 ml, 4,19 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 40 °C. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó dejando un producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de cloroformo al 100 % hasta cloroformo al 98 %/metanol al 2 %] dio **37** puro en forma de un sólido de color naranja claro (2,38 g, 62 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,29 min; Sin datos EM (ES+) m/z (intensidad relativa).

(c) 5-((5-(5-amino-4-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-2-metoxifenoxi)pentil)oxi)-2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxifenil)carbamato de 4-((10S, 13S)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencilo (**38**)

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (39 mg, 0,034 mmol, 0,02 equiv.) a una solución en agitación de **37** (2,35 g, 1,69 mmol) y pirrolidina (0,35 ml, 4,24 mmol, 2,5 equiv.) en DCM anhidro (25 ml) en argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 45 min, después se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de cloroformo al 100 % hasta cloroformo al 95 %/metanol al 5 %] dio **38** puro en forma de un sólido de color amarillo (1,81 g, 82 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,21 min; EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 1303,65 ($[M+H]^+$, 100).

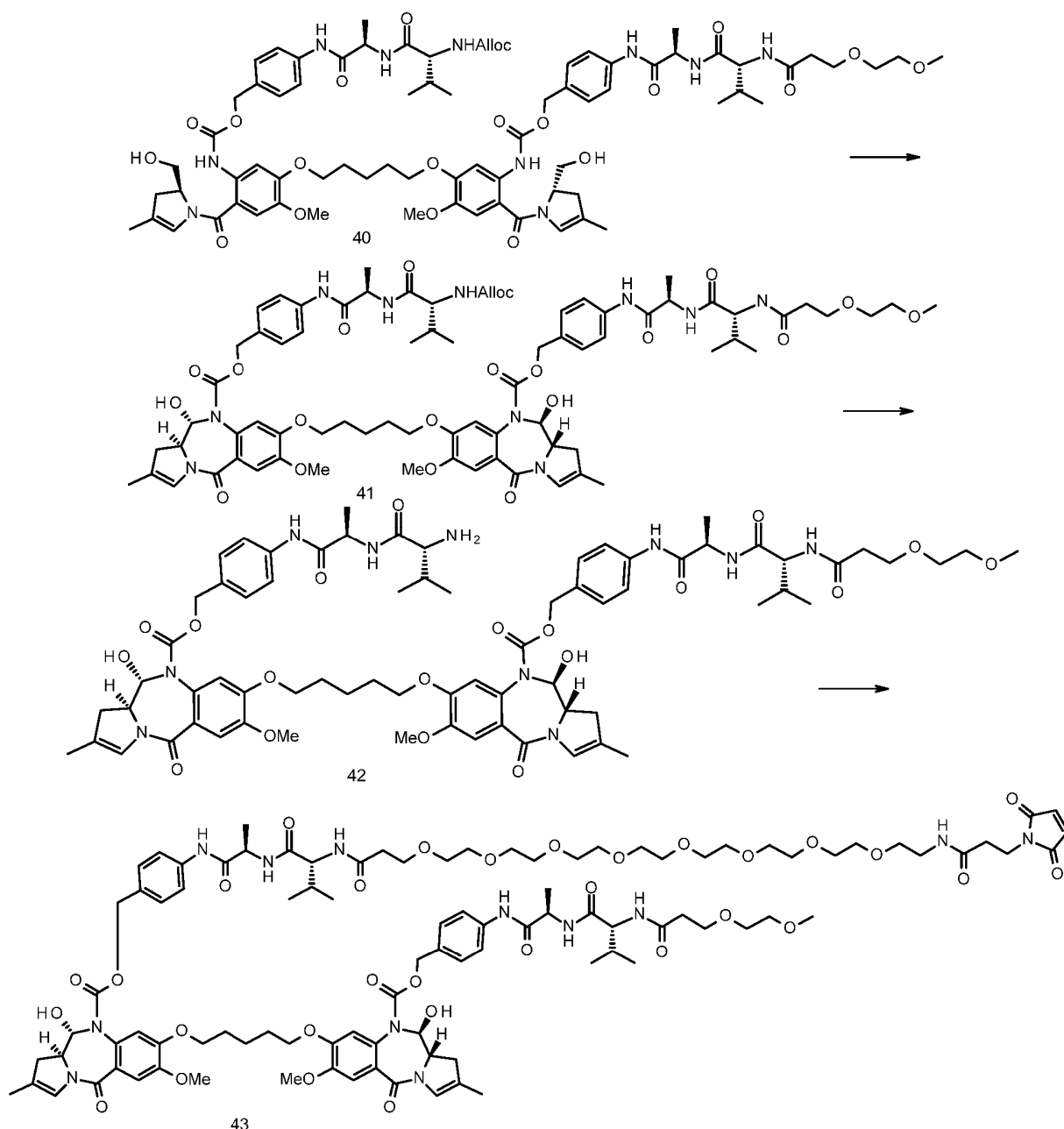
4-((10R, 13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil ((S)-(pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxi-5,1-fenileno))dicarbamato de (d) 4-((R)-2-((R)-2-(((aliloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)bencilo (**39**)

Se añadió trietilamina (0,419 ml, 3,01 mmol, 2,2 equiv.) a una solución en agitación de la anilina **38** (1,78 g, 1,37 mmol) y trifosgeno (0,15 g, 0,49 mmol, 0,36 equiv.) en THF anhidro (50 ml) en argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El análisis mediante CLEM de una alícuota inactivada con metanol, mostró la formación del isocianato. Se añadió en una porción una solución de Alloc-Val-Ala-PAB-OH (0,67 g, 1,78 mmol, 1,3 equiv.) y trietilamina (0,29 ml, 2,05 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco (45 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 40 °C. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó dejando un producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de acetato de etilo al 100 % hasta acetato de etilo al 97 %/metanol al 3 %] dio **39** puro en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,33 g, 57 %). CL/EM, Sistema 1: TR 2,21 min; Sin datos EM (ES+) m/z (intensidad relativa).

(e) 4-((10R, 13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil ((S)-(pentano-1,5-diilbis(oxi))bis(2-((S)-2-(hidroximetil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metoxi-5,1-fenileno))dicarbamato de 4-((R)-2-((R)-2-(((aliloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)bencilo (**40**)

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M, 1,52 ml, 1,52 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del compuesto **39** (1,30 g, 0,76 mmol) protegido con TBS en THF anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta dejar un sólido de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente acetato de etilo al 95 %/metanol al 5 % hasta acetato de etilo al 90 %/metanol al 10 %] dio **40** puro en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,00 g, 89 %). CL/EM, Sistema 1: TR 1,60 min; EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 1478,45 (100).

(iii) 11-hidroxi-8-((5-(((11S, 11aS)-11-hidroxi-10-(((4-((10R, 13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil)oxi)carbonil)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)pentil)oxi)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S, 11aS)-4-((2R, 5R)-37-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-isopropil-2-metil-4,7,35-trioxa-10,13,16,19,22,25,28,31-octaoxa-3,6,34-triazaheptatriacontanamido)bencilo (**43**)



(a) 11-hidroxi-8-((5-(((11S,11aS)-11-hidroxi-10-(((4-((10R,13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil)oxi)carbonil)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)pentil)oxi)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((R)-2-((R)-2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)bencilo (**41**)

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,59 g, 1,38 mmol, 2,1 equiv.) a una solución en agitación de **40** (0,97 g, 0,66 mmol) en DCM anhidro en argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de cloroformo al 100 % hasta cloroformo al 95 %/metanol al 5 %] dio **41** puro en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,88 g, 90 %). CL/EM, Sistema 1: TR 1,57 min; EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 1473,35 (100).

(b) 11-hidroxi-8-((5-(((11S,11aS)-11-hidroxi-10-(((4-((10R,13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)bencil)oxi)carbonil)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)pentil)oxi)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((R)-2-((R)-2-amino-3-metilbutanamido)propanamido)bencilo (**42**)

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mg, 0,004 mmol, 0,06 equiv.) a una solución de **41** (105 mg, 0,071 mmol) y pirrolidina (7 µl, 0,086 mmol, 1,2 equiv.) en DCM anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos después se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó secuencialmente con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de cloroformo al 100 % hasta cloroformo al 90 %/metanol al 10 %] dio **42** puro en forma de un sólido de color amarillo pálido (54 mg, 55 %). CL/EM, Sistema 1: TR 1,21 min; EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 1389,50 (100).

(c) *11-hidroxi-8-((5-(((11S,11aS)-11-hidroxi-10-(((4-((10R,13R)-10-isopropil-13-metil-8,11-dioxo-2,5-dioxa-9,12-diazatetradecanamido)encil)oxi)carbonil)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol-2,1-c)[1,4]benzodiazepin-8-il)oxi)pentil)oxi)-7-metoxi-2-metil-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol-2,1-c)[1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((2R,5R)-37-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-isopropil-2-metil-4,7,35-trioxa-10,13,16,19,22,25,28,31-octaoxa-3,6,34-triazaheptatriacontanamido)encilo* (**43**)

Se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (28 mg, 0,146 mmol, 1 equiv.) a una solución de **42** (203 mg, 0,146 mmol) y maleimida-PEGs ácidos (87 mg, 0,146 mmol) en cloroformo (5 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h después se diluyó con cloroformo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [elución de gradiente de DCM al 100 % hasta DCM al 90 %/metanol al 10 %] dio **43** en forma de un sólido de color amarillo pálido (205 mg, 72 %). CL/EM, Sistema 1: TR 5,75 min; EM (ES+) *m/z* (intensidad relativa) 982,90 (100), 1963,70 (5).

Ejemplo 2: Actividad de los compuestos liberados

Ensayo de K562

Las células de leucemia mieloide crónica humana K562 se mantuvieron en medio RPM1 1640 suplementado con suero de ternera fetal al 10 % y glutamina 2 mM a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 % y se incubaron con una dosis específica de fármaco durante 1 hora o 96 horas a 37 °C en la oscuridad. La incubación se terminó por centrifugación (5 min, 300 g) y las células se lavaron una vez con medio sin fármaco. Tras el adecuado tratamiento farmacológico, las células se transfirieron a placas de microtitulación de 96 pocillos (10⁴ células por pocillo, 8 pocillos por muestra). Las placas se mantuvieron en la oscuridad a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 %. El ensayo se basa en la capacidad de las células viables para reducir una sal de tetrazolio soluble de color amarillo, bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT, Aldrich-Sigma), a un precipitado de formazan de color púrpura insoluble. Después de la incubación de las placas durante 4 días (para permitir que las células de control aumenten en número aproximadamente 10 veces), se añadieron 20 µl de solución de MTT (5 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato) a cada pocillo y las placas se incubaron adicionalmente durante 5 h. Después, las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 300 g y la mayor parte del medio se pipeteó del sedimento celular dejando 10-20 µl por pocillo. Se añadió DMSO (200 µl) a cada pocillo y las muestras se agitaron para asegurar la mezcla completa. Después se leyó la densidad óptica a una longitud de onda de 550 nm en un lector de placas ELISA Titertek Multiscan y se construyó una curva de dosis-respuesta. Para cada curva, se leyó un valor de CI₅₀ como la dosis requerida para reducir la densidad óptica final al 50 % del valor de control.

El compuesto RelA tiene un CI₅₀ de 0,425 nM en este ensayo.

Ejemplo 3: Formación de conjugados

ADC1C

El anticuerpo 1 (12,0 mg, 80,0 nanomoles) se diluyó en 8,5 ml de un tampón de reducción que contenía borato de sodio 10 mM, pH 8,4, EDTA 2,5 mM y una concentración final de anticuerpo de 1,3 mg/ml. Se añadió una solución 10 mM de TCEP (2 equivalentes molares/anticuerpo, 160 nanomoles, 16,0 µl) y la mezcla de reducción se calentó a +37 °C durante 2,5 horas en un bloque de calentamiento. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el compuesto C se añadió como una solución DMSO (10 equivalentes molares/anticuerpo, 800 nanomoles, en 1,0 ml de DMSO). La solución se mezcló durante 3 horas a temperatura ambiente, después se inactivó la conjugación mediante la adición de N-acetil cisteína (1600 nanomoles, 16 µl a 100 mM), después se inyectó en una FPLC AKTA™ usando una columna GE Healthcare XK26/100 empacada con Superdex 200 PG, eluyendo con 4,5 ml/min de solución salina tamponada con fosfato (PBS) esterilizada y filtrada. Las fracciones correspondientes al pico de monómero ADC1C se agruparon, se concentraron usando un filtro de giro de 15 ml de Amicon Ultracell 50KDa MWCO, se analizaron y se filtraron de forma estéril. El ensayo de BCA da una concentración de ADC1C final a 0,61 mg / ml en 13,4 ml, la masa obtenida de ADC1C es de 8,14 mg (rendimiento 68).

El análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando una columna Phenomenex Aeris 3,6u XB-C18 150 x 2,1 mm eluyendo con un gradiente de agua y acetonitrilo en una muestra reducida de ADC1C a 280 nm y 330 nm (Compuesto C específico) muestra una mezcla de las cadenas ligeras y pesadas unidas a varias moléculas del compuesto C, consistente con una proporción de fármaco por anticuerpo (DAR) de 2,3 moléculas de compuesto C por anticuerpo.

El análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando una columna Waters Acquity UPLC BEH200 SEC 1,7 μ m 4,6 x 150 mm eluyendo con solución salina tamponada con fosfato (PBS) esterilizada que contenía isopropanol al 5 % (v/v) en una muestra de ADC1C a 280 nm muestra una pureza monomérica del 97,8 %.

5 ADC1C-2

El anticuerpo 1 (15,0 mg, 100 nanomoles) se diluyó en 13,5 ml de borato de sodio 10 mM, pH 8,4, solución de EDTA 1 mM a una concentración final de anticuerpo de 1,1 mg / ml. Se añadió una solución 2 mM de TCEP (1,6 equivalentes molares/anticuerpo, 160 nanomoles, 80 μ l) y la mezcla de reducción se calentó a +37 °C durante 90 minutos en un incubador. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el compuesto C se añadió como una solución DMSO (10,0 equivalentes molares/anticuerpo, 10000 nanomoles, en 1,5 ml de DMSO). La solución se mezcló durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después se apagó la conjugación mediante la adición de N-acetil cisteína (4 micromoles, 400 μ l a 10 mM), después se inyectó en una FPLC pura de AKTA™ usando una columna HiLoad™ 26/600 de GE Healthcare empaquetada con Superdex 200 PG, eluyendo con 2,6 ml/min de solución salina tamponada con fosfato (PBS) esterilizada y filtrada. Las fracciones correspondientes al pico de monómero ADC1C-2 se agruparon, se concentraron usando un filtro de giro de 15 ml de Amicon Ultracell 50KDa MWCO, se analizaron y se filtraron de forma estéril.

El análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence utilizando una columna Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150 x 2.1 mm eluyendo con un gradiente de agua y acetonitrilo en una muestra reducida de ADC1C-2 a 280 nm y 330 nm (compuesto C específico) muestra una mezcla de cadenas ligeras y pesadas unidas a varias moléculas de compuesto C, consistente con una relación de fármaco por anticuerpo (DAR) de 2,39 moléculas de compuesto C por anticuerpo.

El análisis UHPLC en un sistema Shimadzu Prominence usando un Phenomenex Yarra 3u SEC-3000 300x4,60 mm eluyendo con un tampón SEC esterilizado y filtrado que contiene fosfato potásico 200 mM a 6,95, cloruro potásico 250 mM e isopropanol al 10 % en una muestra de ADC1C-2 a 280 nm muestra una pureza de monómero de más del 99,8 % con un dímero al 0,2 %. El ensayo de concentración de HPLC proporciona una concentración de ADC1C-2 final a 0,98 mg/ml en 7,72 ml, la masa obtenida de ADC1C2 es de 7,5 mg (rendimiento del 50 %).

El anticuerpo 1 anterior es Herceptin.

Ejemplo 4: Estudios de eficacia de ADC*in vivo*

A los ratones SCID CB.17, de 8-12 semanas de edad, se les inyectan fragmentos de tumor de 1 mm³ por vía subcutánea en el flanco. Cuando los tumores alcanzan un tamaño promedio de 100 - 150 mg, se inició el tratamiento. Los ratones se pesan dos veces a la semana. El tamaño del tumor se mide dos veces a la semana. Los animales se controlaron por ordenador de forma individual. El punto final del experimento es un volumen de tumor de 1000 mm³ o 67 días, lo que ocurra primero. Los respondedores pueden seguir más tiempo.

Se inyectan grupos de 10 ratones xenoinjertados i.v. con 0,2 ml de conjugado farmacológico de anticuerpo (ADC), o anticuerpo desnudo, en solución salina tamponada con fosfato (vehículo) o con 0,2 ml de vehículo solo. La concentración de ADC se ajusta para dar, por ejemplo, 0,3 o 1,0 mg de ADC/kg de peso corporal en una sola dosis. Se pueden administrar tres dosis idénticas a cada ratón a intervalos de, por ejemplo, 1 semana.

La Figura 1 muestra el efecto sobre el volumen tumoral medio en grupos de 10 ratones a los que se administró ADC1C a 0,3 (línea continua) o 1,0 mg/kg (línea discontinua) en comparación con el control del vehículo (línea de puntos).

Los tumores en los estudios indicados en la Figura 1 eran tumores BT474.

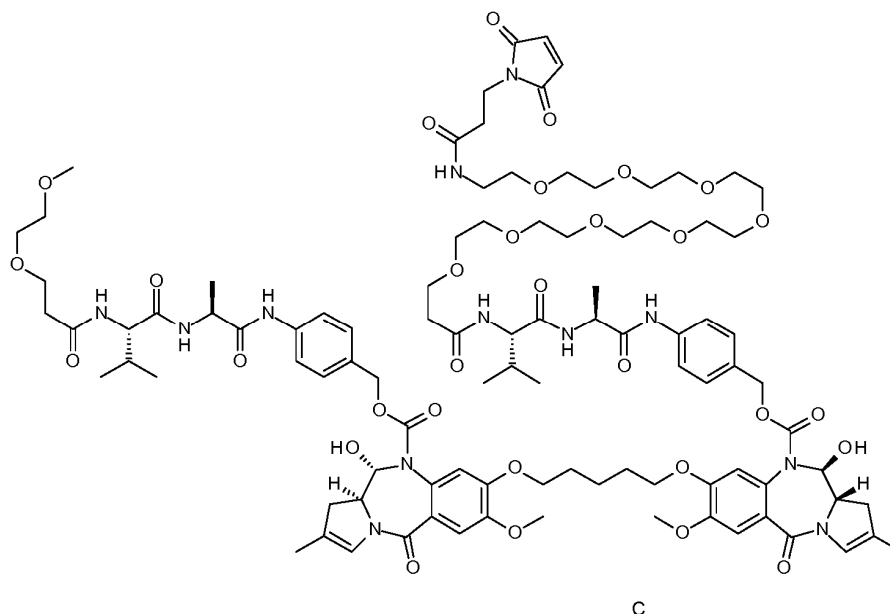
50 Abreviaturas

Ac	acetilo
Acm	acetamidometilo
Alloc	aliloxicarbonilo
Boc	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
t-Bu	<i>terc</i> -butilo
Bzl	bencilo, donde Bzl-OMe es metoxibencilo y Bzl-Me es metilbenceno
Cbz o Z	benciloxi-carbonilo, donde Z-Cl y Z-Br son cloro y bromobenciloxi carbonilo respectivamente
DMF	N,N-dimetilformamida
Dnp	dinitrofenilo
DTT	ditiotreitolo
Fmoc	9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil
imp	grupo protector N-10 imina: 3-(2-metoxietoxi)propanoato-Val-Ala-PAB
MC-OSu	maleimidocaproyl-O-N-succinimida

Moc	metoxycarbonilo
MP	maleimidopropanamida
Mtr	4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo
PAB	para-aminobenciloxycarbonilo
PEG	etilenoxi
PNZ	carbamato de p-nitrobencilo
Psec	2-(fenilsulfonil)etoxycarbonilo
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
Teoc	2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo
Tos	tosilo
Troc	cloruro de 2,2,2-tricloretoxicarbonilo
Trt	tritulo
Xan	xantilo

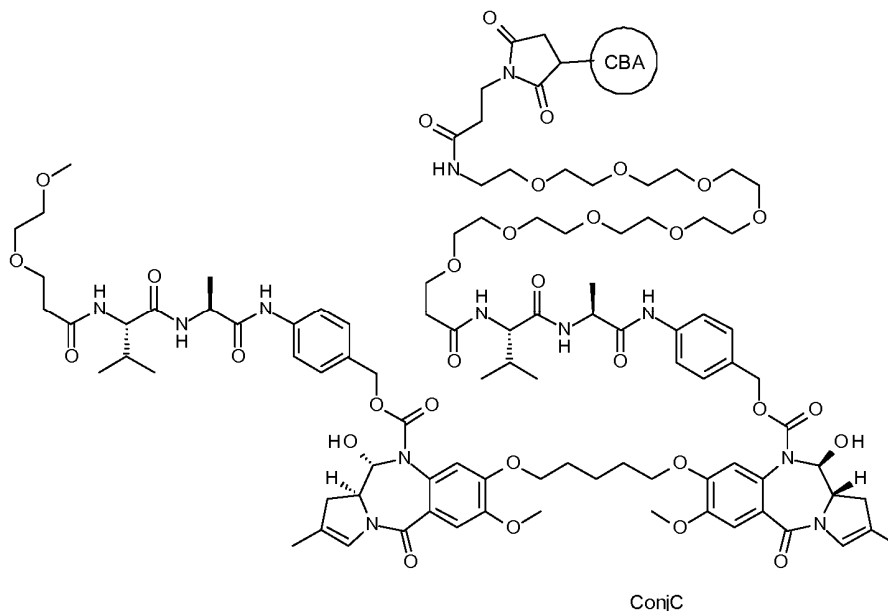
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es C



y sales y solvatos del mismo.

2. Un conjugado de fórmula ConjC:



en donde CBA representa un agente de unión celular.

3. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente de unión a células es un anticuerpo o un fragmento activo del mismo.

4. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o el fragmento es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo para un antígeno asociado a tumores.

5. El conjugado de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo es un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados a tumores o receptores de la superficie celular seleccionados entre (1)-(88):

- (1) 3MPR1B;
- (2) E16;
- (3) STEAP1;
- (4) 772P;
- 5 (5) MPF;
- (6) Napi3b;
- (7) Sema 5b;
- (8) PSCA hlg;
- (9) ETBR;
- 10 (10) MSG783;
- (11) STEAP2;
- (12) TrpM4;
- (13) CRIPTO;
- 15 (14) CD21;
- (15) CD79b;
- (16) FcRH2;
- (17) HER2;
- (18) NCA;
- (19) MDP;
- 20 (20) IL20R-alfa;
- (21) Brevican;
- (22) EphB2R;
- (23) ASLG659;
- (24) PSCA;
- 25 (25) GEDA;
- (26) BAFF-R;
- (27) CD22;
- (28) CD79a;
- (29) CXCR5;
- 30 (30) HLA-DOB;
- (31) P2X5;
- (32) CD72;
- (33) LY64;
- (34) FcRH1;
- 35 (35) IRTA2;
- (36) TENB2;
- (37) PSMA - FOLH1;
- (38) SST;
- (38.1) SSTR2;
- 40 (38.2) SSTR5;
- (38.3) SSTR1;
- (38.4) SSTR3;
- (38.5) SSTR4;
- (39) ITGAV;
- 45 (40) ITGB6;
- (41) CEACAM5;
- (42) MET;
- (43) MUC1;
- (44) CA9;
- 50 (45) EGFRvIII;
- (46) CD33;
- (47) CD19;
- (48) IL2RA;
- (49) AXL;
- 55 (50) CD30 - TNFRSF8;
- (51) BCMA - TNFRSF17;
- (52) CT Ags - CTA;
- (53) CD174 (Lewis Y) - FUT3;
- (54) CLEC14A;
- 60 (55) GRP78 - HSPA5;
- (56) CD70;
- (57) Antígenos específicos de células madre;
- (58) ASG-5;
- (59) ENPP3;
- 65 (60) PRR4;
- (61) GCC - GUCY2C;

- (62) Liv-1 - SLC39A6;
 (63) 5T4;
 (64) CD56 - NCMA1;
 (65) CanAg;
 5 (66) FOLR1;
 (67) GPNMB;
 (68) TIM-1 - HAVCR1;
 (69) RG-1/diana de tumor de próstata Mindin - Mindin/RG-1;
 10 (70) B7-H4 - VTCN1;
 (71) PTK7;
 (72) CD37;
 (73) CD138 - SDC1;
 (74) CD74;
 15 (75) Claudinas - CLs;
 (76) EGFR;
 (77) Her3;
 (78) RON - MST1R;
 (79) EPHA2;
 (80) CD20 - MS4A1;
 20 (81) Tenascina C - TNC;
 (82) FAP;
 (83) DKK-1;
 (84) CD52;
 25 (85) CS1 - SLAMF7;
 (86) Endogлина - ENG;
 (87) Anexina A1 - ANXA1;
 (88) V-CAM (CD106) - VCAM1.
6. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo es un anticuerpo modificado con cisteína.
- 30 7. El conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la carga de fármaco (p) de fármacos (D) a anticuerpo (Ab) es un número entero de 1 a aproximadamente 8.
- 35 8. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde p es 1, 2, 3 o 4.
9. Una composición que comprende una mezcla de los compuestos de conjugado de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde la carga media de fármaco por anticuerpo en la mezcla de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8.
- 40 10. El conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 o la composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en terapia.
11. El conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 o la composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto.
- 45 12. El conjugado o la composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es cáncer.
13. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 o la composición de acuerdo con la reivindicación 9 y un diluyente, un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 50 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico.
- 55 15. Un método para preparar un conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 o la composición de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un agente de unión a células con el compuesto C, como se define en la reivindicación 1.

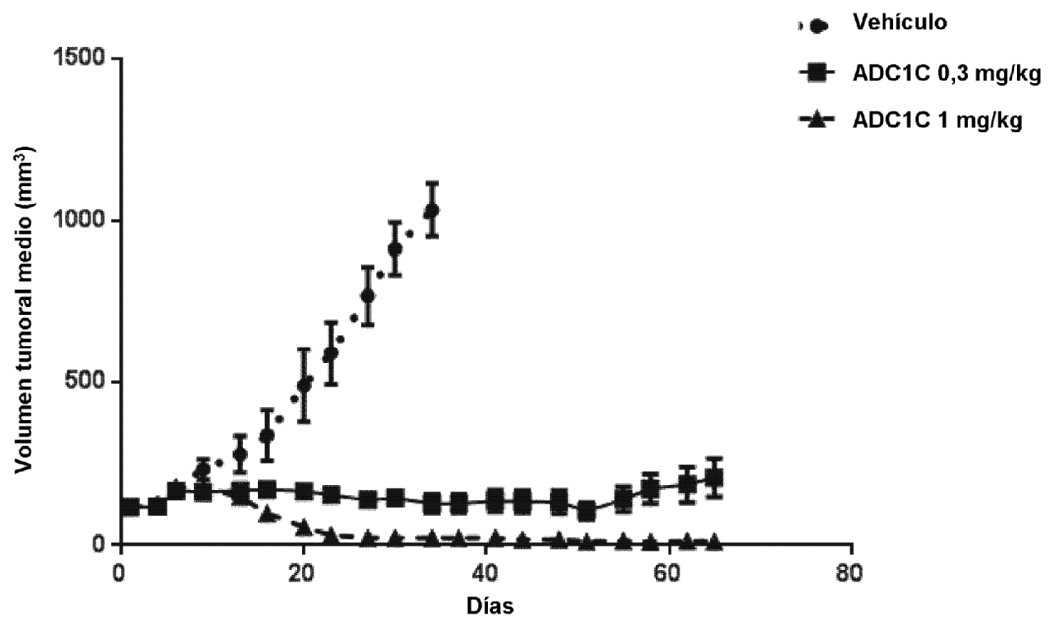


Figura 1