

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a Notch-1 humano, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se unen, al menos, a un primer epítipo y un segundo epítipo, en donde el primer epítipo reside en el dominio Lin-A de Notch-1 humano, y el segundo epítipo reside en el dominio HD-C de Notch-1 humano.
2. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se unen al primer epítipo y al segundo epítipo, y el primer epítipo y el segundo epítipo son los únicos epítipos principales a los que se unen el anticuerpo o la porción de unión al antígeno.
3. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el primer epítipo es un epítipo principal que comprende de 1 a 4 residuos de aminoácidos seleccionados de 1463V, 1465S, 1466L y 1467Q.
4. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde el segundo epítipo es un epítipo principal que comprende de 1 a 5 residuos de aminoácidos seleccionados de 1705G, 1706A, 1707L, 1709S y 1710L.
5. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en donde una sustitución no conservadora de cualquiera de los residuos de aminoácidos del primer epítipo da como resultado una pérdida de más del 80 % de afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno con el Notch-1 humano.
6. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno son humanizados, humanos o quiméricos.
7. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno son un

anticuerpo de ratón.

8. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se unen a Notch-1 humano con un K_D de 1×10^{-4} M o menor.
- 5 9. Un anticuerpo monoclonal aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se unen específicamente al Notch-1 humano, que comprende:
 - (i) una región variable CDR1 de la cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO:18 o una variante de esta, en donde se modifican 1-4 residuos de SEQ ID NO: 18;
 - 10 (ii) una región variable CDR2 de la cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO:19, o una variante de esta en donde se modifican 1-4 residuos de SEQ ID NO: 19; y
 - (iii) una región variable CDR3 de la cadena pesada, que tiene la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO:20 o una variante de esta, en donde se modifican 1-4
 - 15 residuos de SEQ ID NO: 20.
10. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cualquiera de las modificaciones de las regiones variables CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada son una sustitución conservadora de los residuos de aminoácidos de este.
- 20 11. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 9, en donde no se modifica ninguna de las regiones variables CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada.
12. Un anticuerpo monoclonal aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente al Notch-1 humano, que comprende:
 - 25 (i) una región variable CDR1 de la cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO:12 o una variante de esta, en donde se modifican 1-4 residuos de SEQ ID NO:12;

(ii) una región variable CDR2 de la cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO:13 o una variante de esta, en donde se modifican 1-4 residuos de SEQ ID NO:13; y

(iii) una región variable CDR3 de la cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO:14 o una variante de este, en donde se modifican 1-4 residuos de SEQ ID NO: 14.

13. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 12, en donde cualquiera de las modificaciones de las regiones variables CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana son una sustitución conservadora de los residuos de aminoácidos de este.

14. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 12, en donde no se modifica ninguna de las regiones variables CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana.

15. Un anticuerpo aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se unen específicamente al Notch-1 humano, que comprende:

- (i) una región variable CDR1 de la cadena pesada, que comprende SEQ ID NO: 18,
- (ii) una región variable CDR2 de la cadena pesada, que comprende SEQ ID NO: 19,
- (iii) una región variable CDR3 de la cadena pesada, que comprende SEQ ID NO: 20,
- (iv) una región variable CDR1 de la cadena liviana, que comprende SEQ ID NO: 12,
- (v) una región variable CDR2 de la cadena liviana, que comprende SEQ ID NO: 13, y
- (vi) una región variable CDR3 de la cadena liviana, que comprende SEQ ID NO: 14,

en donde se pueden modificar 1-4 residuos amino de cada CDR de la cadena liviana y de cada CDR de la cadena pesada.

16. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 15, en donde cualquiera de las modificaciones de las CDR de la cadena liviana y las CDR de la

5 cadena pesada son una sustitución conservadora de los residuos de aminoácidos de esta.

17. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 15, en donde no se modifica ninguna CDR de la cadena liviana ni ninguna CDR de la cadena pesada.

18. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las

10 reivindicaciones 8 a 17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno son un anticuerpo de ratón o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo de ratón.

19. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno son humanizados, humanos o quiméricos

15 20. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio K_D menor de 1×10^{-5} M.

21. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se une a

20 Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio K_D menor de 2×10^{-6} M.

22. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio K_D menor de 1×10^{-6} M.

23. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las

25 reivindicaciones 8 a 17, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio K_D menor de 2×10^{-6} M.

24. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-17, que es un

anticuerpo humano de longitud completa de las subclases IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄.

25. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado de las subclases IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄.

26. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en donde el

5 anticuerpo es un anticuerpo quimérico de las subclases IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄.

27. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

28. Una línea celular que produce de manera recombinante el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

10 29. Un oligonucleótido que codifica la cadena pesada o la cadena liviana del anticuerpo o de la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

30. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o de la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una composición farmacéutica de este.

15 31. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento del cáncer.

RESUMEN

La presente invención se refiere a anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a Notch1. En una forma de realización, los anticuerpos se unen, al menos, a un primer epítipo y un segundo epítipo, en donde el primer epítipo reside en el dominio
5 LinA de la región de regulación negativa (NRR) de Notch1, y el segundo epítipo reside en el dominio HD-C de la NRR de Notch1.