República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019027104-0 A2

(22) Data do Depósito: 21/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA CD73 E USOS DAS MESMAS

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; A61K 39/40; C07K 16/28; A61K 31/495; A61K 39/00.

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2017 US 62/523,481; 28/02/2018 US 62/636,510.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG; SURFACE ONCOLOGY, INC..

(72) Inventor(es): ANSGAR BROCK; VIVIANA CREMASCO; CATHERINE ANNE SABATOS-PEYTON; GLENN DRANOFF; BIANKA PRINZ; JERRY M. THOMAS; SCOTT CHAPPEL; ANDREW LAKE; ALISON PATERSON; RACHEL W. O'CONNOR; MICHAEL WARREN; PAMELA HOLLAND; KULANDAYAN KASI SUBRAMANIAN; MARIE-LOUISE FJAELLSKOG; DIRKSEN BUSSIERE; WEI SHU; MIKIAS WOLDEGIORGIS; MICHAEL GLADSTONE; JOHN DELMAS VENABLE III; CHRISTINE MILLER; JONATHAN HILL.

(86) Pedido PCT: PCT US2018038775 de 21/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/237157 de 27/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 18/12/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpo que se ligam a CD73. As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar o câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA CD73 E USOS DAS MESMAS".**

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade do nº de Série U.S. 62/523,481 depositado em 22 de junho de 2017 e nº de Série U.S. 62/636,510 depositado em 28 de fevereiro de 2018, cujo conteúdo de cada um é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi enviada eletronicamente no formato de ASCII e é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade. A referida cópia de ASCII, criada em 15 de junho de 2018 é denominada N2067-7123WO_SL.txt e tem 497.959 bytes de tamanho.

ANTECEDENTES

[003] O Grupamento de Diferenciação 73 (CD73), também conhecido como ecto-5'-nucleotidase (ecto-5'NT), é uma enzima de superfície celular ligada a glicosil-fosfatidilinositol (GPI) encontrada na maioria dos tecidos, e particularmente expressada em células endoteliais e subconjuntos de células hematopoiéticas (Resta et al., Immunol Rev161:95 a 109 (1998) e Colgan et al., Prinergic Signal 2:351-60 (2006)). O CD73 catalisa a conversão de adenosina monofosfato (AMP) em adenosina. A adenosina é uma molécula de sinalização que media seus efeitos biológicos através de vários receptores, incluindo os receptores de adenosina AI, A2A, A2B e A3. O receptor de A2A recebeu atenção particular devido à sua ampla expressão em células imunes. A adenosina tem efeitos pleiotrópicos no microambiente de tumor, incluindo a expansão de células T reguladoras (Tregs), inibição de respostas de célula T efetora (Teff) mediadas por interferon (IFN)-γ e expansão de células supressoras derivadas mieloides (MDSCs).

Consultar, por exemplo, Allard B, et al., Curr Opin Pharmacol 29:7 a 16 (2016) e Allard D, et al., Immunotherapy 8:145 a 163 (2016).

[004] O CD73 também é expressado em células cancerígenas, incluindo cólon, pulmão, pâncreas, ovário, bexiga, leucemia, glioma, glioblastoma, melanoma, tiroide, do esôfago, próstata e mama (Jin et al., Cancer Res 70:2.245-55 (2010) e Stagg et al., PNAS 107: 1.547-52 (2010); Zhang et al., Cancer Res 70:6407-11 (2010)). Foi relatado que a alta expressão de CD73 é correlacionada ao resultado insatisfatório através de várias indicações de câncer, como cânceres de pulmão, melanoma, mama triplo-negativo, escamoso de cabeça e pescoço e colorretal. Consultar, por exemplo, Allard B, et al., Expert Opin Ther Targets 18:863 a 881 (2014); Leclerc BG, et al., Clin Cancer Res 22:158 a 166 (2016); Ren ZH, et al., Oncotarget 7:61.690 a 61.702 (2016); Ren ZH, et al., Oncol Lett 12:556 a 562 (2016); e Turcotte M, et al., Cancer Res 75:4.494 a 4.503 (2015).

[005] Considerando-se a necessidade contínua de estratégias aprimoradas para alvejar doenças como câncer, novas composições e métodos para regular atividade de CD73 e agentes terapêuticos relacionados são altamente desejados.

SUMÁRIO

[006] São divulgadas no presente documento as moléculas de anticorpo que se ligam a CD73 (Grupamento de Diferenciação 73) com alta afinidade e especificidade. São também proporcionadas moléculas de ácido nucleico codificando as moléculas de anticorpo, vetores de expressão, células hospedeiras e métodos para preparação das moléculas de anticorpo. Os imunoconjugados, moléculas de anticorpo multiespecífico ou biespecífico e composições farmacêuticas que compreendem as moléculas de anticorpo também são fornecidas. As moléculas de anticorpo anti-CD73 divulgadas no presente documento podem ser usadas (sozinhas ou em combinação com outros agentes ou mo-

dalidades terapêuticas) para tratar, prevenir e/ou diagnosticas distúrbios, incluindo distúrbios imunes e câncer. Assim, as composições e métodos para tratar e/ou diagnosticar vários distúrbios, incluindo câncer e distúrbios imunes, com o uso das moléculas de anticorpo anti-CD73 são divulgadas no presente documento.

[007] Consequentemente, em certos aspectos, esta divulgação fornece uma molécula de anticorpo (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo isolada ou recombinante) que tem uma ou mais (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais, por exemplo, todas) das seguintes propriedades:

(i) se liga a CD73, por exemplo, CD73 humano, com alta afinidade, *por exemplo,* com uma constante de dissociação (K_D) de menos de cerca de 100 nM, por exemplo, menos de cerca de 10 nM, 1 nM, 0,1 nM ou 0,01 nM, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de Octet;

(ii) se liga a CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana, ou ambos;

(iii) se liga substancialmente a um CD73 primata não humano, por exemplo, CD73 cinomolgo, com uma constante de dissociação (K_D) de menos de cerca de 100 nM, por exemplo, menos de cerca de 10 nM, 1 nM, 0,1 nM ou 0,01 nM, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de Octet;

(iv) não se liga a CD73 murino, por exemplo, como determinado com o uso de Octet, por exemplo, como descrito no Exemplo 1;

(v) inibe ou reduz a atividade enzimática de CD73 (por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membra-

na), por exemplo, inibe ou reduz a conversão mediada por CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como um anticorpo bivalente em um ensaio de fosfato de verde malaquita (MG) ou um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1;

(vi) aumenta a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP), por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como um anticorpo bivalente em um ensaio de proliferação celular de CellTrace Violet (CTV), por exemplo, como descrito no Exemplo 1;

(vii) aumenta a internalização de CD73 humano em uma célula quando ligada a CD73 humano expressado na superfície celular, por exemplo, aumenta a internalização de CD73 humano em uma célula por pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes, 4 vezes, 4,5 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes, 10 vezes, 15 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes.

(viii) se liga a um epítopo em CD73, *por exemplo,* o epítopo igual ou similar ao epítopo reconhecido por uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 humano como descrito no presente documento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo da Tabela 1;

(ix) se liga ao epítopo igual (ou substancialmente igual) ou um epítopo sobreposto (ou substancialmente sobreposto) com uma segunda molécula de anticorpo a CD73, em que a segunda molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo descrita no presente docu-

mento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo mostrada na Tabela 1;

(x) inibe, *por exemplo,* inibe competitivamente, a ligação de uma segunda molécula de anticorpo a CD73 em que a segunda molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo mostrada na Tabela 1;

(xi) mostra uma afinidade de ligação ou especificidade, ou ambas, iguais ou similares a uma molécula de anticorpo descrita na Tabela 1, por exemplo, uma molécula de anticorpo que compreende uma região variável de cadeia pesada e/ou uma região variável de cadeia leve mostrada na Tabela 1;

(xii) se liga ao domínio N-terminal de CD73 humano;

(xiii) se liga ao laço A e/ou laço B de CD73 humano;

(xiv) reduz troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio;

(xv) quando ligado a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), induz uma troca conformacional nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105;

(xvi) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo

menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105;

(xvii)contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105;

(xviii) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou 106;

(xix) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105;

(xx) se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho;

(xxi) preferencialmente se liga a uma conformação aberta, por exemplo, uma conformação cataliticamente inativa, de CD73 em relação a uma conformação fechada, por exemplo, uma conformação cataliticamente ativa, de CD73, por exemplo, não se liga ou se liga à conformação fechada, por exemplo, a conformação cataliticamente ativa, de CD73 com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior a quando a molécula de anticorpo se liga à conformação aberta, por exemplo, a conformação cataliticamente inativa, de CD73;

(xxii)trava o CD73 humano em uma conformação aberta ca-

taliticamente inativa;

(xxiii) impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes;

(xxiv) tem uma ou mais propriedades biológicas de uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo mostrada na Tabela 1;

(xxv)tem uma ou mais propriedades farmacocinéticas de uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo mostrada na Tabela 1; ou

(xxvi) modula (*por exemplo,* inibe) uma ou mais atividades de CD73, *por exemplo,* resulta em um ou mais de: inibir ou reduzir a atividade enzimática de CD73; inibir ou reduzir a conversão de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina; aumentar a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP); inibir a proliferação de células T reguladoras; aumentar as respostas de célula T efetora; e/ou inibir a migração, infiltração ou expansão de células supressoras derivadas mieloides.

[008] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monô-

mero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho. Em uma modalidade, o primeiro ou segundo monômero de CD73 compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, o primeiro ou segundo monômero de CD73 consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

[009] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35% ou 40% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2. Em uma modalidade, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de

resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35% ou 40% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de um ensaio de cromatografia por exclusão de tamanho (SEC) que compreende as seguintes etapas:

(i) incubar uma amostra contendo uma quantidade equimolar da molécula de anticorpo bivalente e o monômero de CD73 de um dia para o outro a 4 °C;

(ii) passar a amostra através de uma coluna de SEC (por exemplo, uma coluna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) à temperatura ambiente em um tampão contendo 90% de 2x PBS e 10% de isopropanol em volume; e

(iii) analisar picos de SEC para obter os valores de porcentagem relativos de espécies de CD73 de anticorpo distinguíveis determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas).

[0010] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos

de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 70%, 75% ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2. Em uma modalidade, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 70%, 75% ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de um ensaio de cromatografia por exclusão de tamanho (SEC) que compreende as seguintes etapas:

(i) incubar uma amostra contendo uma quantidade equimolar da molécula de anticorpo bivalente e o monômero de CD73 de

um dia para o outro a 4 °C;

(ii) passar a amostra através de uma coluna de SEC (por exemplo, uma coluna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) à temperatura ambiente em um tampão contendo 90% de 2x PBS e 10% de isopropanol em volume; e

(iii) analisar picos de SEC para obter os valores de porcentagem relativos de espécies de CD73 de anticorpo distinguíveis determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas).

[0011] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma pluralidade de uma molécula de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, cada monômero compreendendo a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 60%, 65% ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2. Em uma modalidade, é divulgada no presente documento uma pluralidade de moléculas de anticorpo que

se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, cada monômero compreendendo a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 60%, 65% ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de um ensaio de cromatografia por exclusão de tamanho (SEC) que compreende as seguintes etapas:

(i) incubar uma amostra contendo uma quantidade equimolar da molécula de anticorpo bivalente e o monômero de CD73 de um dia para o outro a 4 °C;

(ii) passar a amostra através de uma coluna de SEC (por exemplo, uma coluna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) à temperatura ambiente em um tampão contendo 90% de 2x PBS e 10% de isopropanol em volume; e

(iii) analisar picos de SEC para obter os valores de porcentagem relativos de espécies de CD73 de anticorpo distinguíveis determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas).

[0012] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, cada monô-

mero compreendendo a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25% ou 30% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2. Em uma modalidade, é divulgada no presente documento uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, cada monômero compreendendo a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25% ou 30% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de um ensaio de cromatografia por exclusão de tamanho (SEC) que compreende as seguintes etapas:

(i) incubar uma amostra contendo uma quantidade equimolar da molécula de anticorpo bivalente e o monômero de CD73 de um dia para o outro a 4 °C;

(ii) passar a amostra através de uma coluna de SEC (por exemplo, uma coluna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) à temperatura ambiente em um tampão contendo 90% de 2x PBS e 10% de isopropanol em volume; e

(iii) analisar picos de SEC para obter os valores de porcentagem relativos de espécies de CD73 de anticorpo distinguíveis determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas).

[0013] Em um aspecto, é divulgado no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo preferencialmente se liga a uma conformação aberta, por exemplo, uma conformação cataliticamente inativa, de CD73 em relação a uma conformação fechada, por exemplo, uma conformação cataliticamente ativa, de CD73, por exemplo, não se liga ou se liga à conformação fechada, por exemplo, a conformação cataliticamente ativa, de CD73 com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior a quando a molécula de anticorpo se liga à conformação aberta, por exemplo, a conformação cataliticamente inativa, de CD73.

[0014] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 ve-

zes em comparação com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

[0015] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0016] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_C selecionado a partir da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105) a uma maior extensão do que no resíduo (ou resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105) ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo, quando a mo-

lécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20,

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

[0017] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 20 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 14 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo

reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A, região de núcleo B e região de núcleo D.

[0018] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 15 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A.

Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A, região de núcleo B e região de núcleo D.

[0019] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 7 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por

exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A, região de núcleo B e região de núcleo D.

[0020] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exem-

plo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[0021] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a se-

quência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105) a uma extensão maior que no resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos) X_C selecionado da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105) ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

[0022] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 14 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 20 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma

molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B, região de núcleo C e região de núcleo D.

[0023] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 15 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 10 resíduos selecionados a partir da região de núcleo D, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B, região de núcleo C e região de núcleo D.

[0024] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a

troca de hidrogênio-deutério média em 7 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo C. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C e região de núcleo D. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B, região de núcleo C e região de núcleo D.

[0025] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma

molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação

de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[0026] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0027] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoáci-

dos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0028] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0029] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indireta-

mente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou 106. Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105.

[0030] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

[0031] Alternativamente, ou em combinação de uma modalidade descrita no presente documento, a molécula de anticorpo reduz a identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K136 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso dos métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida por tempo de identificação de 30 s, opcionalmente em que a molécula de anticorpo reduz adicionalmente a identificação de TMT em um ou mais dentre resíduos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291 e K341 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína, por exemplo, em um ou mais dos

resíduos K162, K206, K214, K285, K291 e K341(numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo aumenta a identificação de TMT em um ou ambos os resíduos K262 e K274 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína quando ligada aos mesmos, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz a identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) nos resíduos K206 e K214 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso da identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60, 50, 40 ou 30% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz a identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K162 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, quando a molécula de anticorpo é testada com o uso da identificação de isótopo de

TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, em que:

(i) a molécula de anticorpo não reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, ou

(ii) a molécula de anticorpo reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, em que a redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 300 s não é mais de 20, 30, 40 ou 50% da redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 30 s,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9.

[0032] Alternativamente, ou em combinação de uma modalidade descrita no presente documento, a molécula de anticorpo se liga a um ou mais resíduos de CD73, por exemplo, por meio de uma interação eletrostática e/ou uma ligação de hidrogênio, em que o um ou mais resíduos são selecionados a partir do grupo que consiste em resíduos Y110, K136, L132, L157, K162, S155 e T209, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R54 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a Y110 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de Y110) ou K136 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de K136) de CD73 (nu-

merado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R31 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a L132 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L132) ou L157 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L157) de CD73 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, S99 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de S99), R31 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de R31) ou E95 (por exemplo, a cadeia lateral de E95) da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a K162 (por exemplo, a cadeia lateral de K162) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(iv) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, E98 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a S155 (por exemplo, a cadeia lateral de S155) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no

Exemplo 8, e

(v) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, W32 (por exemplo, a cadeia lateral de W32) da região variável de cadeia leve, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga a T209 (por exemplo, a cadeia lateral de T209) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

[0033] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a uma ou mais regiões de CD73, por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste em resíduos 155 a 170, 136 a 138 e 209 a 210, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100 ou 100^{a} da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga aos resíduos 155 a 170 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variá-

vel de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 30 ou 31 da região variável de cadeia pesada, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 136 a 138 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8, e

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, resíduo 30 ou 32 da região variável de cadeia leve, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 209 a 210 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

[0034] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que a molécula de anticorpo compreende pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis regiões de determinação de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável pesada e/ou uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1 (*por exemplo,* das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de um anticorpo divulgado na Tabela 1, *por exemplo,* o anticorpo 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398), ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 1). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 1). Em algumas modalidades, as CDRs são de acordo com a definição combinada com base na defini-

ção de Kabat e na definição de Chothia (*por exemplo,* como apresentado na Tabela 1). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de IMGT (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 1). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1.

[0035] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, que compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[0036] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, que compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e/ou

(ii) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1

(VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[0037] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(ii) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma

sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(iii) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(iv) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48,

uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(v) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); ou

(vi) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48,

uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[0038] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151 ou 159, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151 ou 159.

[0039] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 55.

[0040] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116 ou 117, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116 ou 117.

[0041] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 57.

[0042] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 84 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(v) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 (ou uma sequên-

cia que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

[0043] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 79 (ou uma sequência que tem pelo me-

nos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(v) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

[0044] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, que compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID

NO: 3).

[0045] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, que compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e/ou

(ii) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[0046] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16 (ou uma se-

quência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(ii) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas);

(iii) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16 (ou uma se-

quência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); ou

(iv) uma VH que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas); e uma VL que compreende uma, duas ou três dentre: uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[0047] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, 31, 10 ou 168, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 66, 31, 10 ou 168.

[0048] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 21.

[0049] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113 ou 112, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113 ou 112.

[0050] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 23.

[0051] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de

sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(iv) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

[0052] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende:

(i) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a

mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(v) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

[0053] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-23 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que

tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK3-15 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-23 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK3-15 humana.

[0054] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH4-59 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH4-59 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana.

[0055] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-23 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-05 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-23 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada

de uma sequência de linha germinativa de VK1-05 humana.

[0056] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH1-02 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH1-02 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana.

[0057] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-07 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK4-01 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH3-07 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK4-01 humana.

[0058] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH1-69 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que

tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK3-15 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH1-69 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK3-15 humana.

[0059] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH4-34 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VH4-34 humana e uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência de linha germinativa de VK1-12 humana.

[0060] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é um anticorpo monoclonal ou um anticorpo com especificidade única. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é um anticorpo multiespecífico ou biespecífico. As cadeias pesada e leve da molécula de anticorpo anti-CD73 podem ser de comprimento total (*por exemplo,* um anticorpo pode incluir pelo menos uma ou pelo menos duas cadeias pesadas completas, e pelo menos uma ou pelo menos duas cadeias leves completas) ou pode incluir um fragmento de ligação de antígeno (*por exemplo,* um Fab, F(ab')2, Fv, um fragmento Fv de cadeia única, um anticorpo de domínio único, um diacorpo (dAb), um anticorpo bivalente ou biespecífico ou fragmento do mesmo, uma

variante de domínio único do mesmo ou um anticorpo camélido).

[0061] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 tem uma região constante de cadeia pesada (Fc) escolhida, *por exemplo,* a partir das regiões constantes de cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, escolhida, *por exemplo,* a partir das regiões constantes de cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, mais particularmente, a região constante de cadeia pesada de IgG4. Em algumas modalidades, a região constante de cadeia pesada é IgG4 humana. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 tem uma região constante de cadeia leve escolhida, *por exemplo,* a partir das regiões constantes de cadeia leve de kappa ou lambda. Em algumas modalidades, a região constante de cadeia leve é kappa (*por exemplo,* kappa humano). Em algumas modalidades, a região constante é alterada, *por exemplo,* mutada, para modificar as propriedades da molécula de anticorpo anti-CD73 (*por exemplo,* para aumentar ou diminuir um ou mais dentre: ligação de receptor Fc, glicosilação de anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função de células efetoras ou função do complemento). Em algumas modalidades, a região constante de cadeia pesada de uma IgG4, *por exemplo,* uma IgG4 humana, é mutada na posição 228 de acordo com numeração de Eu (*por exemplo,* S a P), *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3. Em certas modalidades, as moléculas de anticorpo anti-CD73 compreendem uma IgG4 humana mutada na posição 228 de acordo com a numeração de Eu (*por exemplo,* S a P), *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3; e uma região constante de cadeia leve de kappa, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3. Em algumas modalidades, a região constante de cadeia pesada de uma IgG4, *por exemplo,* uma IgG4 humana, é mutada na posição 228 (*por exemplo,* S a P) e na posição 235 (*por exemplo,* L a E) de acordo com a numeração de Eu, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3. Em certas modalidades,

as moléculas de anticorpo anti-CD73 compreendem uma IgG4 humana mutada na posição 228 (*por exemplo,* S a P) e na posição 235 (*por exemplo,* L a E) de acordo com numeração de Eu, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3; e a região constante de cadeia leve de kappa, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3. Ainda em outra modalidade, a região constante de cadeia pesada de uma IgG1, *por exemplo,* uma IgG1 humana, é mutada em uma ou mais dentre a posição 297 (*por exemplo,* N a A), a posição 265 (*por exemplo,* D a A), a posição 329 (*por exemplo,* P a A), a posição 234 (*por exemplo,* L a A) ou a posição 235 (*por exemplo,* L a A), todas de acordo com a numeração de Eu, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3. Em certas modalidades, as moléculas de anticorpo anti-CD73 compreendem uma IgG1 humana mutada em uma ou mais das posições supracitadas, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3; e uma região constante de cadeia leve de kappa, *por exemplo,* como mostrado na Tabela 3.

[0062] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região constante de cadeia pesada selecionada a partir de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 e uma região constante de cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes de cadeia leve de kappa ou lambda. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região constante de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 92 a 103, 119 e 120 e uma região constante de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

[0063] Em um aspecto, a invenção apresenta uma molécula de anticorpo que compete com um anticorpo monoclonal, por exemplo, uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, pela ligação a CD73 humano. A invenção também apresenta uma molécula de anticorpo que se liga ao epítopo igual (ou substancialmente igual) ou

um epítopo sobreposto (ou substancialmente sobreposto) como um anticorpo monoclonal, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, a CD73 humano.

[0064] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[0065] Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e/ou

(ii) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[0066] Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e um VL que compreende uma sequên-

cia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(v) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma se-

quência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(vi) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[0067] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[0068] Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e/ou

(ii) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[0069] Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal compreen-

de:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e um VL que compreende uma sequência de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[0070] Em um aspecto, a invenção apresenta uma molécula de

ácido nucleico que compreende uma ou ambas as sequências de nucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia pesada e leve, CDRs, laços hipervariáveis, regiões de framework das moléculas de anticorpo anti-CD73, como descrito no presente documento. Em certas modalidades, a sequência de nucleotídeos que codifica a molécula de anticorpo anti-CD73 é otimizada por códon. Por exemplo, a invenção apresenta uma primeira e segunda regiões variáveis de cadeia pesada e leve de codificação de ácido nucleico, respectivamente, de uma molécula de anticorpo anti-CD73 escolhida, *por exemplo,* a partir de qualquer uma dentre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430 ou 398, como resumido na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma. Por exemplo, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, ou que difere por não mais de 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos das sequências mostradas na Tabela 1).

[0071] Em um aspecto, os ácidos nucleicos que compreendem sequências de nucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia pesada e leve e CDRs das moléculas de anticorpo anti-CD73, como descrito no presente documento, são divulgados. Por exemplo, a divulgação fornece uma primeira e segunda regiões variáveis de cadeia pesada e leve de codificação de ácido nucleico, respectivamente, de uma molécula de anticorpo anti-CD73 de acordo com a Tabela 1 ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma. Por exemplo, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica uma molécula de anticorpo anti-CD73 de acordo com a Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica a tal sequência de nucleotídeos (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de

85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, ou que difere por não mais de 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos da sequência de nucleotídeos supracitada).

[0072] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs, ou laços hipervariáveis, de uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[0073] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs, ou laços hipervariáveis, de uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[0074] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs ou laços hipervariáveis, de regiões variáveis de cadeia pesada e leve que têm uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[0075] Em certas modalidades, o ácido nucleico codifica uma região variável de cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11 ou 169, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11 ou 169.

[0076] Em certas modalidades, o ácido nucleico codifica uma cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34 ou 13, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34 ou 13.

[0077] Em certas modalidades, o ácido nucleico codifica uma região variável de cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170.

[0078] Em certas modalidades, o ácido nucleico codifica uma cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 58 ou 24, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 58 ou 24.

[0079] Em um aspecto, esta divulgação apresenta células hospedeiras e vetores contendo os ácidos nucleicos descritos no presente documento. Os ácidos nucleicos podem estar presentes em um único vetor ou vetores separados presentes na mesma célula hospedeira ou células hospedeiras separadas. Também é fornecido no presente documento um método para produzir uma molécula de anticorpo anti-C73, o método que compreende cultivar uma célula hospedeira divul-

gada no presente documento sob condições adequadas para expressão de gene.

[0080] Em um aspecto, a presente divulgação fornece um método para fornecer uma molécula de anticorpo descrita no presente documento. O método pode incluir: fornecendo um antígeno de CD73 (*por exemplo,* um antígeno que compreende pelo menos uma porção de um epítopo de CD73, *por exemplo,* o domínio N-terminal de um antígeno de CD73); que obtém uma molécula de anticorpo que se liga ao antígeno de CD73; e avaliar se a molécula de anticorpo se liga ao antígeno de CD73, ou avaliar a eficácia da molécula de anticorpo na modulação, *por exemplo,* estimular ou inibir a atividade de CD73. O método pode incluir adicionalmente administrar a molécula de anticorpo a um indivíduo, *por exemplo,* um animal humano ou não humano.

[0081] Em um aspecto, a divulgação fornece composições, *por exemplo,* composições farmacêuticas, que incluem um estabilizador, excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma das moléculas de anticorpo anti-CD73 descritas no presente documento. Em uma modalidade, a composição, por exemplo, a composição farmacêutica, inclui uma combinação da molécula de anticorpo e um ou mais agentes, por exemplo, um agente terapêutico ou outra molécula de anticorpo, como descrita aqui. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo é conjugada a uma identificação ou um agente terapêutico. Em algumas modalidades, as composições, *por exemplo,* as composições farmacêuticas, compreendem uma combinação da molécula de anticorpo e um segundo agente, *por exemplo,* um agente terapêutico ou duas ou mais das moléculas de anticorpo supracitadas, como adicionalmente descrito no presente documento.

[0082] As moléculas de anticorpo anti-CD73 divulgadas no presente documento podem inibir, reduzir ou neutralizar uma ou mais atividades de CD73, *por exemplo,* inibir ou reduzir a atividade enzimática de

CD73; inibir ou reduzir a conversão de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina; aumentar a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP); inibir a proliferação de células T reguladoras; aumentar as respostas de célula T efetora; e/ou inibir a migração, infiltração ou expansão de células supressoras derivadas mieloides. Assim, tais moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar ou prevenir distúrbios em que intensificar uma resposta imune em um indivíduo é desejado.

[0083] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a

molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0084] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[0085] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0086] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO:

105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[0087] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de

antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0088] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de

antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0089] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso

de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0090] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro

dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

[0091] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[0092] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de

antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[0093] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S,

e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[0094] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de amino-

ácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[0095] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[0096] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste

na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[0097] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73 (por exemplo, cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, cada monômero consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando a

molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos

de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[0098] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidro-

gênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[0099] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos

resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00100] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105,

resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00101] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de

SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00102] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução

na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00103] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína

que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00104] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo mo-

léculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00105] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de

tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

[00106] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00107] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia

pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00108] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de

GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00109] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoá-

cidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoáci-

dos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00110] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo mo-

léculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00111] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de

complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00112] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantida-

de total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de

aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00113] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a

molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00114] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00115] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espec-

trometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00116] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00117] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anti-

corpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de

anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00118] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na

troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00119] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína

que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

[00120] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticor-

po a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

[00121] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é

testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00122] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00123] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anti-

corpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de

complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00124] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequên-

cia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma se-

quência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00125] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região vari-

ável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00126] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO:

91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00127] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que:

(i) quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo a CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, como descrito no Exemplo 2; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00128] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma

molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00129] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-

deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00130] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de

60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00131] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00132] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma

molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00133] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02,

0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00134] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é

testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00135] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00136] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00137] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00138] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00139] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação

de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00140] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região vari-

ável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00141] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00142] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada co-

mo uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00143] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00144] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de

hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00145] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma ex-

tensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00146] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que

compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00147] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID

NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00148] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ

ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00149] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de

aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00150] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG$ (SEQ ID

NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00151] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00152] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00153] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO:

105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00154] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105,

resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoáci-

dos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00155] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-

deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00156] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio

conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de ami-

noácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00157] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoáci-

dos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00158] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos

de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00159] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de

hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00160] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que

nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00161] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00162] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em

uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00163] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por

exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00164] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00165] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00166] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00167] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a

uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00168] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogê-

nio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00169] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa

de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00170] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação

de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00171] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00172] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que com-

preende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00173] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de

complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00174] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA

(SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00175] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequên-

cia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00176] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação

de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00177] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de

VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00178] Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a

uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 e resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00179] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões

não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoáci-

dos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00180] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como descrito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de

VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00181] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério média menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, como des-

crito no Exemplo 2, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma se-

quência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00182] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo se liga a pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105, e/ou pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

[00183] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de

complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), em que X_1 é R, Y ou S, e X_2 é Y ou N; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), em que X_1 é A ou S, X_2 é S ou T, X_3 é S ou T, X_4 é M, G ou S, e X_5 é N, S, L ou Y; e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); e

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

[00184] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos

de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(f) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma

sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

[00185] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e;

(ii) a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00186] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), em que X_1 é R, G ou S, e X_2 é Y ou R; uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), em que X_1 é G ou S, X_2 é R, S ou T, e X_3 é N ou K; e uma se-

quência de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); e/ou

(b) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

[00187] Em um aspecto, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, em que:

(i) a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1; e;

(ii) a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de ami-

noácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(c) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(d) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

Usos das Moléculas de Anticorpo Anti-CD73

[00188] As moléculas de anticorpo divulgadas no presente documento podem modular (*por exemplo,* intensificar, estimular, aumentar, inibir, reduzir ou neutralizar) uma ou mais atividades de CD73. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo resulta em um ou mais dentre: inibir ou reduzir a atividade enzimática de CD73; inibir ou reduzir a conversão de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina; e aumentar a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP).

[00189] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo inibe ou reduz a atividade enzimática de CD73 (por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana), por exemplo, conversão mediada por CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina, por exemplo, como medido por um método descrito no

presente documento, por exemplo, um ensaio de fosfato de verde malaquita (MG) ou um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1.

[00190] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, como descrito no Exemplo 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado que compreende as seguintes etapas:

(i) incubar uma titulação de dose da molécula de anticorpo (por exemplo, 1000 ng/ml) com 20.000 células/ml de uma linhagem de célula de câncer humano que expressa CD73 humano (por exemplo, a linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 ou a linhagem celular de câncer do ovário humano SKOV3) for 240 minutes a 37°C na presença de 100 µM AMP;

(ii) medir o desaparecimento de AMP com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado como descrito no Exemplo 1; e

(iii) calcular a porcentagem de inibição mediada pela molécula de anticorpo com o uso de controle de tempo zero como 100% inibição e nenhum controle de anticorpo como 0% de inibição.

[00191] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo aumenta a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosi-

na (AMP), por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, um ensaio de proliferação celular de CellTrace Violet (CTV), por exemplo, um ensaio do Exemplo 1.

[00192] Em certos aspectos, um método de modular (*por exemplo,* estimular ou inibir) uma resposta imune em um indivíduo é fornecido. O método compreende administrar ao indivíduo uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento, (*por exemplo,* uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de anticorpo anti-CD73), sozinha ou em combinação com um ou mais agentes ou procedimentos (*por exemplo,* em combinação com terapias antitumor, por exemplo, quimioterapias, terapias de radiação e/ou outros agentes imunomoduladores), de modo que a resposta imune no indivíduo seja modulada. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo inibe, reduz ou neutraliza uma resposta imune em um indivíduo.

[00193] O indivíduo pode ser um mamífero, *por exemplo,* um macaco, um primata, preferencialmente um primata superior, *por exemplo,* um ser humano (*por exemplo,* um paciente que tem, ou em risco de ter, um distúrbio descrito no presente documento). Em algumas modalidades, o indivíduo tem necessidade de intensificar uma resposta imune, e em algumas modalidades, o indivíduo tem necessidade de inibir uma resposta imune. Em uma modalidade, o indivíduo tem, ou está em risco de ter, um distúrbio descrito no presente documento, *por exemplo,* um câncer como descrito no presente documento. Em certas modalidades, o sujeito está, ou está em risco de estar, imunocomprometido. Por exemplo, o sujeito está sendo submetido ou foi submetido a um tratamento quimioterapêutico e/ou terapia de radiação.

[00194] Em um aspecto, um método de estimular uma resposta imune em um indivíduo é fornecido. O método compreende administrar ao indivíduo uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento, *por exemplo,* uma quantidade terapeuticamente eficaz

de uma molécula de anticorpo anti-CD73, sozinha ou em combinação com um ou mais agentes ou procedimentos.

[00195] Em um aspecto, um método de tratar (*por exemplo,* um ou mais dentre reduzir, inibir, ou retardar a progressão) um câncer ou um tumor em um indivíduo é fornecido. O método compreende administrar ao indivíduo uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento, *por exemplo,* uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de anticorpo anti-CD73, sozinha ou em combinação com um ou mais agentes ou procedimentos.

[00196] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um segundo procedimento ou agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo procedimento ou agente terapêutico é escolhido a partir de um ou mais dentre quimioterapia, uma terapia anticâncer alvejada, um fármaco oncolítico, um agente citotóxico, uma terapia com base imunológica, uma citocina, procedimento cirúrgico, um procedimento de radiação, um ativador de uma molécula coestimulante, um inibidor de uma molécula inibidora (por exemplo, um inibidor de um inibidor de ponto de verificação), uma vacina ou uma terapia celular. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é escolhido a partir de um ou mais dentre: 1) um inibidor de quinase de proteína C (PKC); 2) um inibidor de proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) um inibidor de uma 3-quinase de fosfoinositídeo (PI3K) e/ou alvo de rapamicina (mTOR); 4) um inibidor de citocromo P450 (*por exemplo,* um inibidor de CYP17 ou um inibidor de 17alfa-hidroxilase/C17-20 liase); 5) um agente quelante de ferro; 6) um inibidor de aromatase; 7) um inibidor de p53, *por exemplo,* um inibidor de uma interação de p53/Mdm2; 8) um indutor de apoptose; 9) um inibidor de angiogênese; 10) um inibidor de aldosterona sintase; 11) um inibidor de receptor suavizado (SMO); 12) um inibidor de receptor de prolactina (PRLR); 13) um inibidor de sinalização de Wnt; 14) um inibi-

dor de CDK4/6; 15) um inibidor de receptor de fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGFR2)/receptor de fator de crescimento de fibroblasto 4 (FGFR4); 16) um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF); 17) um inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, FIt3 (*por exemplo,* FLK2/STK1) ou PKC; 18) um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2 (*por exemplo,* FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT ou Raf quinase C; 19) um inibidor de agonista de somatostatina e/ou uma liberação de hormônio de crescimento; 20) um inibidor de quinase de linfoma anaplásica (ALK); 21) um inibidor de receptor de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) um inibidor de P-glicoproteína 1; 23) um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR); 24) um inibidor de BCR-ABL quinase; 25) um inibidor de FGFR; 26) um inibidor de CYP11B2; 27) um inibidor de HDM2, *por exemplo,* um inibidor da interação de HDM2-p53; 28) um inibidor de uma tirosina quinase; 29) um inibidor de c-MET; 30) um inibidor de JAK; 31) um inibidor de DAC; 32) um inibidor de 11β-hidroxilase; 33) um inibidor de IAP; 34) um inibidor de PIM quinase; 35) um inibidor de Porcupine; 36) um inibidor de BRAF, *por exemplo,* BRAF V600E ou BRAF de tipo selvagem; 37) um inibidor de HER3; 38) um inibidor de MEK; ou 39) um inibidor de uma lipídio quinase.

[00197] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em PDR001, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Pidilizumabe, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 e AMP-224. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 250 mg a 350 mg, cerca de 350 mg a 450 mg ou cerca de 450 mg a 550 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 300

mg ou cerca de 400 mg, por exemplo, uma vez a cada três semanas (Q3W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg Q3W ou a uma dose de cerca de 400 mg Q4W. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, por infusão, ao longo de um período de 30 minutos ou um período de até 2 horas. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1.000 mg, cerca de 1.000 mg a 1.500 mg, cerca de 1.500 mg a 2.000 mg, cerca de 2.000 mg a 2.500 mg, cerca de 2.500 mg a 3.000 mg, cerca de 3.000 mg a 3.500 mg ou cerca de 3.500 mg a 4.000 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1.200 mg, cerca de 2.400 mg, cerca de 3.000 mg ou cerca de 3.600 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, Q2W. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, por infusão, ao longo de um período de 30 minutos, um período de 1 hora ou um período de até 2 horas. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é adminis-

trada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W.

[00198] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-

CD73 é administrada em combinação com um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em FAZ053, Atezolizumabe, Avelumabe, Durvalumabe e BMS-936559.

[00199] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é Ipilimumabe ou Tremelimumabe.

[00200] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de TIM-3. Em algumas modalidades, o inibidor de TIM-3 é escolhido de MGB453, TSR-022 ou LY3321367.

[00201] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de LAG-3. Em algumas modalidades, o inibidor de LAG-3 é selecionado a partir do grupo que consiste em LAG525, BMS-986016, TSR-033, MK-4280 e REGN3767.

[00202] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um agonista de GITR. Em algumas modalidades, o agonista de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste em GWN323 (Novartis), BMS-986156 (BMS), MK-4166 ou MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) e INBRX-110 (Inhibrx).

[00203] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com uma molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 é uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD123 (por exemplo, XENP14045), ou uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 (por exemplo, XENP13676).

[00204] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com uma molécula de citocina. Em algumas modalidades, a molécula de citocina é IL-15 complexada com uma forma solúvel do receptor de IL-15 alfa (IL-15Ra).

[00205] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um agonista de STING.

[00206] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF), opcionalmente em que o inibidor de M-CSF é MCS110.

[00207] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de CSF-1R, opcionalmente em que o inibidor de CSF-1R é BLZ945.

[00208] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) e/ou triptofano 2,3-dioxigenase (TDO).

[00209] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de TGF-β.

[00210] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um antagonista de A2AR de adenosina. Em algumas modalidades, o antagonista de A2AR de adenosina é selecionado a partir do grupo que consiste em PBF509, CPI444, AZD4635, Vipadenante, GBV-2034 e AB928. Em algumas modalidades, o antagonista de A2AR de adenosina é selecionado a partir do grupo que consiste em 5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il) pirimidina-4-amina; (S)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi) metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina; (R)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ou racemato dos mesmos; 7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil) piridin-2-

il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina; e 6-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina. Em algumas modalidades, o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, cerca de 60 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 140 mg, cerca de 140 mg a 180 mg, cerca de 180 mg a 220 mg, cerca de 220 mg a 260 mg, cerca de 260 mg a 300 mg, cerca de 300 mg a 340 mg, cerca de 340 mg a 380 mg, cerca de 380 mg a 480 mg, cerca de 480 mg a 580 mg ou cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 40 mg, cerca de 80 mg, cerca de 160 mg, cerca de 320 mg, cerca de 480 mg ou cerca de 620 mg, por exemplo, uma vez por dia (QD), duas vezes por dia (BID) ou três vezes por dia (TID), por exemplo, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1.000 mg, cerca de 1.000 mg a 1.500 mg, cerca de 1.500 mg a 2.000 mg, cerca de 2.000 mg a 2.500 mg, cerca de 2.500 mg a 3.000 mg, cerca de 3.000 mg a 3.500 mg ou cerca de 3.500 mg a 4.000 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1.200 mg, cerca de 2.400 mg, cerca de 3.000 mg ou cerca de 3.600 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, Q2W. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20

mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por

exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de

cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de

cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de

cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de

cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID.

[00211] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de PD-1 e um antagonista de A2AR de adenosina. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1.000 mg, cerca de 1.000 mg a 1.500 mg, cerca de 1.500 mg a 2.000 mg, cerca de 2.000 mg a 2.500 mg, cerca de 2.500 mg a 3.000 mg, cerca de 3.000 mg a 3.500 mg ou cerca de 3.500 mg a 4.000 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1.200 mg, cerca de 2.400 mg, cerca de 3.000 mg ou cerca de 3.600 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, Q2W. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 250 mg a 350 mg, cerca de 350 mg a 450 mg ou cerca de 450 mg a 550 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg ou cerca de 400 mg, por exemplo, uma vez a cada três semanas (Q3W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg Q3W ou a uma dose de cerca de 400 mg Q4W. Em algumas modalidades, o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, cerca de 60 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 140 mg, cerca de 140 mg a 180 mg, cerca de 180 mg a 220 mg, cerca de 220 mg a 260 mg, cerca de 260 mg a 300 mg, cerca de 300 mg a 340 mg, cerca de 340 mg a 380 mg, cerca de 380 mg a 480 mg, cerca de 480 mg a 580 mg ou cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 40 mg, cerca de 80 mg, cerca de

160 mg, cerca de 320 mg, cerca de 480 mg ou cerca de 620 mg, por exemplo, uma vez por dia (QD), duas vezes por dia (BID) ou três vezes por dia (TID), por exemplo, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo

oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-

CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a

1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é admi-

nistrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450

mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosi-

na é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca

de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID.

[00212] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um inibidor de PD-L1 e um antagonista de A2AR de adenosina.

[00213] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com uma terapia de célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR). Em algumas modalidades, a terapia de célula T CAR é CTL019.

[00214] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada em combinação com um ou mais agentes divulgados na Tabela 18, por exemplo, um ou mais dentre: 1) um inibidor de quinase de proteína C (PKC); 2) um inibidor de proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) um inibidor de uma 3-quinase de fosfoinositídeo (PI3K) e/ou alvo de rapamicina (mTOR); 4) um inibidor de citocromo P450 (por exemplo, um inibidor de CYP17 ou um inibidor de 17alfa-hidroxilase/C17-20 liase); 5) um agente quelante de ferro; 6) um inibidor de aromatase; 7) um inibidor de p53, por exemplo, um inibidor de uma interação de p53/Mdm2; 8) um indutor de apoptose; 9) um inibidor de angiogênese; 10) um inibidor de aldosterona sintase; 11) um inibidor de receptor suavizado (SMO); 12) um inibidor de receptor de prolactina (PRLR); 13) um inibidor de sinalização de Wnt; 14) um inibidor de CDK4/6; 15) um inibidor de receptor de fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGFR2)/receptor de fator de crescimento de fibroblasto 4 (FGFR4); 16) um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF); 17) um inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, Flt3 (por exemplo, FLK2/STK1) ou PKC; 18) um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2 (por exemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT ou Raf quinase C; 19) um inibidor de agonista de somatostatina e/ou uma liberação de hormônio de crescimento; 20) um inibidor de quinase de linfoma anaplásica (ALK); 21) um inibidor de receptor de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) um inibidor de P-glicoproteína 1; 23) um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR); 24) um inibidor de BCR-ABL quinase; 25) um inibidor de FGFR; 26) um inibidor de CYP11B2; 27) um inibidor de HDM2, por exemplo, um inibidor da interação de HDM2-p53; 28) um inibidor de uma tirosina quinase; 29) um inibidor de c-MET; 30) um inibidor de JAK; 31) um inibidor de DAC; 32) um inibidor de 11β-hidroxilase; 33) um inibidor de IAP; 34) um inibidor de PIM quinase; 35)

um inibidor de Porcupine; 36) um inibidor de BRAF, por exemplo, BRAF V600E ou BRAF de tipo selvagem; 37) um inibidor de HER3; 38) um inibidor de MEK; ou 39) um inibidor de uma lipídio quinase, por exemplo, como descrito no presente documento e na Tabela 18.

[00215] Em certas modalidades, o câncer tratado com a molécula de anticorpo anti-CD73, sozinha ou em combinação com um segundo procedimento ou agente terapêutico, inclui, mas sem limitações, um tumor sólido, um câncer hematológico (*por exemplo,* leucemia, linfoma, mieloma, *por exemplo,* mieloma múltiplo) e uma lesão metastática. Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena), câncer de pâncreas (por exemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), câncer de mama (por exemplo, câncer de mama negativo triplo), melanoma, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de cabeça e pescoço escamoso), câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal estável de microssatélite (MSS)), câncer do ovário ou câncer renal (por exemplo, carcinoma celular renal). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, usada sozinha ou em combinação com um segundo procedimento ou agente terapêutico, controla a crescimento de tumor, reduz a metástase e/ou aprimora a sobrevivência.

[00216] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada a uma dose de cerca de 100 mg a 1.600 mg, cerca de 100 mg a 1.400 mg, cerca de 100 mg a 1.200 mg, cerca de 100 mg a 1.000 mg, cerca de 100 mg a 800 mg, cerca de 100 mg a 600 mg, cerca de 100 mg a 400 mg, cerca de 100 mg a 200 mg ou cerca de 100 mg, cerca de 180 mg ou cerca de 200 mg, por exemplo, uma vez a cada duas semanas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada a uma dose de pelo menos cerca de 180 mg uma vez a cada duas semanas.

[00217] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é adminis-

trada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1000 mg, cerca de 1000 mg a 1500 mg, cerca de 1500 mg a 2000 mg, cerca de 2000 mg a 2500 mg, cerca de 2500 mg a 3000 mg, cerca de 3000 mg a 3500 mg ou cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W), ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1200 mg, cerca de 2400 mg, cerca de 3000 mg ou cerca de 3600 mg, por exemplo, QW, Q2W ou Q4W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 60 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 200 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 600 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1200 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2400 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3600 mg Q2W.

[00218] Ainda adicionalmente, esta divulgação fornece métodos para intensificar uma resposta imune a um antígeno em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo: (i) o antígeno; e (ii) uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento, de

modo que uma resposta imune ao antígeno no indivíduo seja intensificada. O antígeno pode ser, por exemplo, um antígeno de tumor, um antígeno viral, um antígeno bacteriano ou um antígeno de um patógeno.

[00219] A molécula de anticorpo anti-CD73 pode ser administrada ao indivíduo sistemicamente (*por exemplo,* de modo oral, de modo parenteral, de modo subcutâneo, de modo intravenoso, de modo retal, de modo intramuscular, de modo intraperitoneal, de modo intranasal, de modo transdérmico ou por inalação ou instalação intracavitária) ou localmente. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada de modo intravenoso.

[00220] A molécula de anticorpo anti-CD73 pode ser usada sozinha em forma não conjugada ou pode ser ligada a uma substância, *por exemplo,* um agente citotóxico ou porção química (*por exemplo,* um fármaco terapêutico; um composto que emite radiação; moléculas de origem de planta, fúngica ou bacteriana; ou uma proteína biológica (*por exemplo,* uma toxina de proteína) ou partícula (*por exemplo,* uma partícula viral recombinante, *por exemplo,* por meio de uma proteína de revestimento viral). Por exemplo, o anticorpo anti-CD73 pode ser acoplado a um isótopo radioativo como um emissor de α, β ou γ, ou um emissor de β e γ.

[00221] As dosagens e regimes terapêuticos da molécula de anticorpo anti-CD73 podem ser determinados por um especialista perito.

[00222] Em outro aspecto, um método para detectar CD73 em uma amostra biológica ou em um indivíduo é fornecido. Em uma modalidade, o método compreende (i) colocar a amostra ou o indivíduo (e, opcionalmente, uma amostra ou indivíduo de referência) em contato com a molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57 sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo e CD73 ocorram, e (ii) detectar a formação de um com-

plexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou o indivíduo (e, opcionalmente, a amostra ou indivíduo de referência).

[00223] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento são preferidas para uso nos métodos descritos no presente documento, embora outros anticorpos anti-CD73 possam ser usados em vez, ou em combinação com uma molécula de anticorpo anti-CD73 da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00224] A **Figura 1** é um gráfico que mostra a ligação de anticorpos anti-CD73 ou um anticorpo de controle de isótipo para células T de CD8+, medido por citometria de fluxo. Os valores de MFI são plotados contra concentrações de anticorpo. Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 e 379, assim como um anticorpo de controle de isótipo, todos expressados no formato .B.

[00225] **As Figuras 2A e 2B** são gráficos que mostram resultados de um ensaio de fosfato inorgânico de verde malaquita que testa a capacidade do anticorpo anti-CD73 para inibir a conversão mediada por CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina. A taxa de liberação de fosfato inorgânico (Pi) é plotada contra concentrações de AMP testadas. Na Figura 2A, o CD73 humano recombinante foi incubado com o substrato AMP com tampão sozinho ("hCD73 Km") ou na presença de um anticorpo de controle de isótipo de IgG1 ("ISO.C"). Na Figura 2B, o CD73 recombinante foi incubado com AMP com tampão sozinho ("hCD73 Km") ou na presença de anticorpo anti-CD73 350.C nas concentrações indicadas ("1 µg/ml 350.C", "0,3 µg/ml 350.C" ou "0,1 µg/ml 350.C").

[00226] **As Figuras 3A, 3B e 3C** são gráficos que mostram resultados a partir de um ensaio de fosfato de verde malaquita (MG) que testa a capacidade do anticorpo anti-CD73 para inibir a atividade enzimática de CD73 humano ou cinomolgo solúvel recombinante. A formação

de fosfato de %INH é plotada contra as concentrações de anticorpo anti-CD73 para os estudos com o uso de CD73 humano recombinante (Figuras 3A e 3B) ou CD73 cinomolgo (Figura 3C). Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, expressados no formato .A ou .B.

[00227] A **Figura 4** é um gráfico que mostra resultados de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado que examina a atividade de inibição de enzima de anticorpos anti-CD73 contra CD73 derramada de uma linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231. %INH é plotado contra uma gama de concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350 e 373, expressados no formato .A ou .B, um anticorpo de controle de isótipo de IgG4 S228P ("ISO.A") e um anticorpo de controle de isótipo de IgG4 S228P/L235E ("ISO.B").

[00228] A **Figura 5** é um gráfico que mostra resultados de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado que examina a capacidade de anticorpos anti-CD73 para inibir a atividade enzimática de CD73 no soro de um paciente de câncer pancreático. A conversão de AMP de %INH é plotada contra concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos anti-CD73 testados são 350, 356, 358, 373, 374, 377 e 379, todos expressados no formato .B.

[00229] A **Figura 6** é um gráfico que mostra a inibição de CD73 expressado na superfície de uma linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231, medida com o uso de um ensaio de fosfato de verde malaquita. A conversão de AMP de %INH é plotada através de uma gama de concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos anti-CD73 testados são 350, 356, 358, 373, 374, 377 e 379, todos no formato .B.

[00230] **As Figuras 7A, 7B, 7C e 7D** são gráficos de barra que mostram resultados de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG)

modificado que testa a capacidade de anticorpos anti-CD73 para inibir a atividade enzimática de CD73 expressado na superfície de uma linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 (Figuras 7A e 7C) ou uma linhagem de célula de câncer de mama murino 4T1 (Figuras 7B e 7D). O eixo geométrico y shows porcentagem de inibição em relação ao controle sem anticorpo (conversão total) e o controle de tempo zero (sem conversão). Para cada anticorpo, as barras da esquerda para a direita representam doses de 10, 3, 1 e 0,3 μg/ml. Os anticorpos testados são os anticorpos 918, 350, 356 e 358 da Linhagem 1 (Figuras 7A e 7B) e os anticorpos 930, 373, 374, 376, 377 e 379 da Linhagem 3 (Figuras 7C e 7D).

[00231] **As Figuras 8A e 8B** são gráficos que mostram a atividade de inibição de enzima de anticorpos anti-CD73 contra a CD73 de superfície expressado em uma linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 ou uma linhagem celular de câncer do ovário humano SKOV3, medida por um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado. O %INH é plotado contra a concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos anti-CD73 testados são 350 e 373, expressados no formato .A ou .B.

[00232] **As Figuras 9A e 9B** são gráficos similares às Figuras 8A e 8B. Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, no formato .A ou .B.

[00233] A **Figura 10** é um gráfico que mostra a inibição de CD73 humano superexpressado em células de HEK 293 por anticorpos anti-CD73, medidos por um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado. A conversão de AMP de %INH é plotada contra uma gama de concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, no formato .A ou .B.

[00234] **As Figuras 11A e 11B** são gráficos que mostram a inibição de CD73 expressado em PBMCs humanas primárias isoladas de dois

doadores separados por anticorpos anti-CD73, medidos por um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado. %INH é plotado contra uma gama de concentrações de anticorpo anti-CD73. Os anticorpos anti-CD73 testados são 350, 356 e 358, todos no formato .B.

[00235] **As Figuras 12A e 12B** são gráficos que mostram a proliferação de células T de CD4+ estimuladas anti-CD3/28 na presença de AMP e um anticorpo anti-CD73. O índice de proliferação, uma medida de divisão de célula T, é plotado contra uma gama de concentrações de anticorpo. A Figura 12A mostra resultados de um estudo que testa os anticorpos anti-CD73 350, 356, 358, 374, 377 e 379, todos no formato .B. A Figura 12B mostra resultados de um estudo com o uso dos anticorpos 350 e 372, expressados no formato .A ou .B.

[00236] A **Figura 13** é um gráfico de barras que mostra os resultados de um estudo de xenoenxerto que testa a capacidade do anticorpo anti-CD73 para inibir a atividade enzimática de CD73 *in vivo*. O eixo geométrico y mostra níveis de adenosina e inosina no soro de camundongos imunocomprometidos implantados com uma linhagem de célula de câncer de mama com alta expressão de CD73 (MDA-MB-231) como medido por espectrometria de massa. Os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, expressados no formato .A ou .B, foram administrados de modo intraperitoneal a 20 ou 200 µg/camundongo. O anticorpo de IgG humana policlonal de controle foi administrado a 200 µg/camundongo.

[00237] A **Figura 14** é um gráfico que mostra a comparação de perfis de proteção de 373.A e 373.B, como medido por espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio de fragmentação (HDx-MS). A Figura 14 mostra resultados para 1 min em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00238] A **Figura 15** é um gráfico que mostra a comparação de perfis de proteção de 350.A2 e 350.B, como medido por espectrometria

de massa de troca de deutério de hidrogênio de fragmentação (HDx-MS). A Figura 15 mostra resultados para 1 min em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00239] A **Figura 16A** é um gráfico que mostra a troca conformacional de CD73 entre a conformação fechada/ativa (Banco de dados de proteína (PDB) 4H2I) e aberta/inativa (PDB 4H2F). A **Figura 16B** é um gráfico que mostra a conformação aberta/aberta de dímero de CD73 construída a partir de duas unidades de PDB 4H2F após o alinhamento dos domínios do terminal c com o PDB 4H1S.

[00240] **As Figuras 17A e 17B** são gráficos que mostram perfis de SEC dos complexos CD73-373.A e CD73-373.B, respectivamente.

[00241] **As Figuras 18A e 18B** são gráficos que mostram perfis de SEC dos complexos CD73-350.A2 e CD73-350.B, respectivamente.

[00242] A **Figura 19** é um gráfico que mostra as porcentagens relativas de espécies de CD73/mAb calculadas com o uso do método de integração.

[00243] A **Figura 20** é um gráfico esquemático que mostra um modelo de oligomerização para unificar interpretações de HDx e SEC.

[00244] **As Figuras 21A e 21B** são gráficos que mostram a expressão de CD73 em subconjuntos de célula estromais analisados por citometria de fluxo em tumores de 4T1 de camundongos tratados com um anticorpo anti-TGFβ pan ou controle de isótipo de hIgG2. Na Figura 21A, a expressão de CD73 é exibida como intensidade de fluorescência, em comparação com as amostras manchadas com um controle de isótipo compatível. Uma amostra representativa é mostrada. Na Figura 21B, a quantificação da expressão de CD73, medida como intensidade de fluorescência média, é representada. Cada símbolo representa uma amostra. Os valores de P são indicados onde for significativo. CAF = fibroblastos associados ao câncer.

[00245] **As Figuras 22A, 22B e 22C** são gráficos que mostram re-

sultados de um ensaio que avalia o impacto de um anticorpo anti-CD73 na recombinação de comutação de classe em células B. As células B puras ($CD19^+CD27^-IgM^+IgD^+$) $CD73^+$ e $CD73^-$ foram isoladas do sangue periférico de doadores saudáveis, identificados com CFSE e estimuladas in vitro com CpG 2006, anti-CD40, IL-2, IL-21 e tranferrina. As células foram cultivadas na presença do anticorpo anti-CD73 350.B ou um anticorpo de controle de isótipo (IgG4) em três concentrações diferentes: 1, 10 e 100 ng/mL. Na Figura 22A, a secreção de IgM foi medida com o uso de um ensaio ELISA no sobrenadante de cultura de 7 dias. Na Figura 22B, a proliferação de célula B foi medida no dia 7 e os números das células divididas contados após o chaveamento eletrônico na população diluída de CFSE são plotados para as três concentrações diferentes testadas. Na Figura 22C, as células de secreção de IgG (SCs de IgG) foram enumeradas por um ensaio de ELISPOT no mesmo ponto no tempo. Os dados foram coletados a partir de dois experimentos independentes.

[00246] A **Figura 23** é um painel de gráficos que mostram volumes de tumor individuais para os grupos indicados. Os camundongos de controle de isótipo foram submetidos à eutanásia no Dia 25. No grupo tratado anti-PD-1, os camundongos receberam 300 µg/camundongo para todas as doses. No grupo tratado de 350.B, os camundongos receberam 600 µg/camundongo para a primeira dose, seguido de 400 µg/camundongo para as quatro doses restantes. Os mesmos esquemas de dosagem foram administrados para o grupo de combinação. Todos os camundongos foram tratados nos Dias 2, 5, 9, 12 e 17.

[00247] A **Figura 24A** é um par de gráficos que mostram a detecção de 373.A biotinilado em amostras de sangue pré-tratadas de 373.A não identificado de dois doadores. A **Figura 24B** é um gráfico que mostra a porcentagem de ocupância-alvo em células T de CD8+ pelo anticorpo 373.A.

[00248] **As Figuras 25A e 25B** são um painel de gráficos que mostra que a proliferação de CD4+ e células T de CD8+ foi suprimida por AMP durante a ativação mediada por TCR, e essa supressão pode ser restaurada pelo anticorpo 373.A.

[00249] As Figuras 26A e 26B mostra resíduos de CD73 (negrito, itálico e sublinhado com uma linha) que interagem com a cadeia pesada de Fab de 350.A2 por meio de interações entálpicas diretas (Y110, L132, K136, S155, L157 e K162, numeradas de acordo com SEQ ID NO: 105) (Figura 26A) ou interações hidrofóbicas e Van der Waal (resíduos 136 a 138 e 155 a 170 numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) (Figura 26B), como medido no Exemplo 8. As Figuras 26C e 26D mostram a cadeia pesada de Fab de 350.A2 resíduos (negrito, itálico e sublinhado com uma linha) que interagem com CD73 por meio de interações entálpicas diretas (R31, R54, E95, E98 e S99, numerados de acordo com a numeração de Kabat; ou R31, R54, E98, E101 e S102, numerados de acordo com suas posições lineares em SEQ ID NO: 331) (Figura 26C) ou interações hidrofóbicas e Van der Waal (resíduos 30, 31, 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100, e 100a, numerados de acordo com a numeração de Kabat; ou resíduos 30, 31, 33, 50, 52, 56, 100, 101, 103, e 104, numerados de acordo com suas posições lineares em SEQ ID NO: 331) (Figura 26D), como medido no Exemplo 8. As Figuras 26E e 26F mostram resíduos de CD73 (negrito, itálico e sublinhado com uma linha) que interagem com cadeia leve de Fab de 350.A2 por meio de interações entálpicas diretas (T209, numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) (Figuras 26E) ou interações hidrofóbicas e Van der Waal (resíduos 209 e 210, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) (Figura 26F), como medido no Exemplo 8. As Figuras 26G e 26H mostram resíduos de cadeia leve de Fab de 350.A2 (negrito, itálico e sublinhado com uma linha) que interagem com CD73 por meio de interações entálpicas diretas (W32, numerado de acordo com numeração de

Kabat ou sua posição linear em SEQ ID NO: 23) (Figura 26G) ou interações hidrofóbicas e Van der Waal (resíduos 30 e 32, numerados de acordo com numeração de Kabat ou suas posições lineares em SEQ ID NO: 23) (Figura 26H), como medido no Exemplo 8. O peptídeo de sinal é sublinhado com linha dupla nas Figuras 26A, 26B, 26E e 26F.

[00250] As Figuras 27A e 27B são gráficos que mostram a diferença entre as razões de identificação observadas quanto a complexos de CD73/mAb e CD73 sozinho após um pulso de identificação de 30 s.

[00251] As Figuras 28A e 28B são gráficos que mostram a diferença entre as razões de identificação observadas quanto a complexos de CD73/mAb e CD73 sozinho após identificação por 300s.

BREVE DESCRIÇÃO DAS TABELAS

[00252] A **Tabela 1** fornece sequências de aminoácidos e nucleotídeos para anticorpos anti-CD73 exemplificativos.

[00253] A **Tabela 2** fornece sequências de CDR de consenso para anticorpos anti-CD73 exemplificativos.

[00254] A **Tabela 3** fornece sequências de aminoácidos de cadeias pesadas de IgG humana e cadeia leve de kappa humano.

[00255] A **Tabela 4** fornece sequências de CD73 exemplificativas.

[00256] As **Tabelas 5 e 6** fornecem sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-PD-1 exemplificativas.

[00257] As **Tabelas 7 e 8** fornecem sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-PD-L1 exemplificativas.

[00258] As **Tabelas 9 e 10** fornecem sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-LAG-3 exemplificativas.

[00259] As **Tabelas 11 e 12** fornecem sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-TIM-3 exemplificati-

vas.

[00260] As **Tabelas 13 e 14** fornecem sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-GITR exemplificativas.

[00261] A **Tabela 15** fornece sequências de aminoácidos de moléculas de anticorpo biespecífico anti-CD3 exemplificativas.

[00262] As **Tabelas 16 e 17** fornecem sequências de aminoácidos de complexos de IL15/IL-15Ra exemplificativos.

[00263] A **Tabela 18** é um sumário de agentes terapêuticos selecionados que podem ser administrados em combinação com as moléculas de anticorpo anti-CD73 descritas no presente documento. A Tabela 18 fornece, da esquerda para a direita, o seguinte: a Designação de Composto do segundo agente terapêutico, a estrutura de Composto e Publicação (ou Publicações) de Patente que divulgam o Composto.

[00264] A **Tabela 19** fornece nomenclaturas para duas linhagens de anticorpos anti-CD73.

[00265] A **Tabela 20** fornece afinidades de anticorpos anti-CD73.

[00266] A **Tabela 21** fornece afinidades de Fabs anti-CD73.

[00267] A **Tabela 22** fornece níveis de dose provisórios para 373.A.

[00268] A **Tabela 23** fornece níveis de dose provisórios para 373.A em combinação com PBF509.

[00269] A **Tabela 24** fornece níveis de dose provisórios para 373.A em combinação com BAP049-Clone-E.

[00270] A **Tabela 25** fornece níveis de dose provisórios para PBF509 em combinação com 373.A e BAP049-Clone-E.

[00271] A **Tabela 26** apresenta anticorpos anti-CD73 de linha germinativa correspondentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00272] O termo "CD73" como usado no presente documento se refere a "Grupamento de Diferenciação 73", também conhecido como

5'-nucleotidase (5'-NT) ou ecto-5'-nucleotidase. O termo "CD73" inclui mutantes, fragmentos, variantes, isoformas e homólogos de CD73 de tipo selvagem de comprimento total. Em uma modalidade, a proteína CD73 é codificada pelo gene de NT5E. As sequências de CD73 exemplificativas estão disponíveis no banco de dados Uniprot sob os números de acesso Q6NZX3 e P21589. As sequências de CD73 de aminoácidos imaturas exemplificativas são fornecidas como SEQ ID NOs: 105-107. Um "monômero de CD73" se refere a um polipeptídeo que compreende um domínio extracelular de CD73. Em uma modalidade, um monômero de CD73 é um CD73 de comprimento total. Um "dímero de CD73" se refere a dois polipeptídeos (por exemplo, dois polipeptídeos associados de modo não covalente) que consistem em dois monômeros de CD73 (por exemplo, dois monômeros de CD73 idênticos) que interagem um com o outro para formar um dímero estável, por exemplo, um dímero formado por meio de interações de proteína-proteína entre os domínios C-terminais dos monômeros de CD73. Em uma modalidade, o dímero de CD73 é um dímero de CD73 de ocorrência natural.

[00273] Sem desejar se ater à teoria, o CD73 humano tem dois domínios. Um domínio N-terminal conservado (correspondente aproximadamente aos resíduos 29 a 310 de SEQ ID NO: 105) e um domínio C-terminal conservado (que corresponde aproximadamente aos resíduos 343 a 513 de SEQ ID NO: 105), que são ligados por uma única α-hélice (correspondente aproximadamente aos resíduos 318 a 336 de SEQ ID NO: 105). O sítio ativo é detectado primariamente na conformação fechada e é formado entre domínios C-terminal e N-terminal. Para a catálise de enzima, uma moção de domínio de ~100° do domínio N-terminal em relação ao domínio C-terminal pode possibilitar a ligação e liberação de substrato, que ocorre na conformação aberta (cataliticamente inativa). O CD73 humano forma um dímero através de

interações de proteína-proteína entre domínios C-terminais. A área de superfície enterrada, assim como as interações moleculares na interface de dímero, são significativamente diferentes entre conformações ativas e inativas da enzima. Consultar, por exemplo, Knapp K, et al., Structure 20:2161-73 (2012), incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00274] Consequentemente, a presente invenção fornece, pelo menos em parte, moléculas de anticorpo que se ligam a CD73 com alta afinidade e especificidade. Em uma modalidade, são divulgados no presente documento anticorpos humanos que se ligam a CD73. Em uma modalidade, são divulgadas no presente documento moléculas de anticorpo que são capazes de inibir ou reduzir a atividade enzimática de CD73, por exemplo, CD73 humano, por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana. Em uma modalidade, são divulgadas no presente documento moléculas de anticorpo que são capazes de inibir ou reduzir a conversão mediada por CD73 de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina. Os aspectos adicionais da invenção incluem moléculas de ácido nucleico que codificam as moléculas de anticorpo, os vetores de expressão, células hospedeiras e métodos para produzir as moléculas de anticorpo. Os imunoconjugados, moléculas multiespecíficas ou biespecíficas e composições farmacêuticas que compreendem as moléculas de anticorpo também são fornecidas. As moléculas de anticorpo anti-CD73 divulgadas no presente documento podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios cancerígenos ou malignos, por exemplo, tumores sólidos e líquidos, por exemplo, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena), câncer de pâncreas (por exemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), câncer de mama (por exemplo, câncer de mama negativo triplo), melanoma, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de cabeça e pescoço escamo-

so), câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal estável de microssatélite (MSS)), câncer do ovário ou câncer renal (por exemplo, carcinoma celular renal). As moléculas de anticorpo anti-CD73 divulgadas no presente documento podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar uma doença infecciosa. Assim, os métodos para detectar CD73, assim como os métodos para tratar vários distúrbios, incluindo câncer e doenças infecciosas, com o uso das moléculas de anticorpo anti-CD73 são divulgados no presente documento.

[00275] Termos adicionais são definidos abaixo e ao longo do pedido.

[00276] Como usado no presente documento, os artigos "um" e "uma" se referem a um ou a mais de um (*por exemplo,* a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. Como usado no presente documento, "pluralidade" significa dois ou mais.

[00277] O termo "ou" é usado no presente documento para significar, e é usado indistintamente com, o termo "e/ou", a não ser que o contexto indique claramente de outro modo.

[00278] "Cerca de" e "aproximadamente" geralmente significarão um grau aceitável de erro para a quantidade medida dada a natureza ou precisão das medições. Graus de erro exemplificativos estão dentro de 20 por cento (%), tipicamente, dentro de 10% e, mais tipicamente, dentro de 5% de um dado valor ou faixa de valores.

[00279] As composições e métodos divulgados no presente documento englobam polipeptídeos e ácidos nucleicos que têm as sequências especificadas ou sequências substancialmente idênticas ou similar às mesmas, *por exemplo,* sequências que têm pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a sequência especificada. No contexto de uma sequência de aminoácidos, o termo "substancialmente idêntica" é usado no presente documento para se referir a um primeiro aminoácido que contém um número suficiente ou

mínimo de resíduos de aminoácido que são i) idênticos a, ou ii) substituições conservadoras de resíduos de aminoácido alinhados em uma segunda sequência de aminoácidos de modo que a primeira e a segunda sequências de aminoácidos possam ter um domínio estrutural comum e/ou atividade funcional comum. Por exemplo, as sequências de aminoácidos que contêm um domínio estrutural comum que tem pelo menos cerca de 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência de referência, *por exemplo,* uma sequência fornecida no presente documento.

[00280] No contexto de sequência de nucleotídeos, o termo "substancialmente idêntica" é usado no presente documento para se referir a uma primeira sequência de ácidos nucleicos que contém um número suficiente ou mínimo de nucleotídeos que são idênticos a nucleotídeos alinhados em uma segunda sequência de ácidos nucleicos de modo que a primeira e a segunda sequências de nucleotídeos codifiquem um polipeptídeo que tem atividade funcional comum ou codifiquem um domínio de polipeptídeo estrutural comum ou uma atividade de polipeptídeo funcional comum. Por exemplo, as sequências de nucleotídeos que têm pelo menos cerca de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência de referência, *por exemplo,* uma sequência fornecida no presente documento.

[00281] O termo "variante funcional" se refere a polipeptídeos que têm uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à sequência de ocorrência natural, ou são codificadas por uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica, e são capazes de ter uma ou mais atividades da sequência de ocorrência natural.

[00282] Os cálculos de homologia ou identidade de sequência entre sequências (os termos são usados de modo intercambiável no presente documento) são realizados da seguinte forma.

[00283] Para determinar a porcentagem de identidade de duas sequências de aminoácidos, ou de duas sequências de ácidos nucleicos, as sequências são alinhadas para propósitos de comparação ideal (*por exemplo,* vãos podem ser introduzidos em uma ou ambas a primeira e uma segunda sequência de aminoácidos ou ácidos nucleicos para alinhamento ideal e sequências não homólogas podem ser descartadas para propósitos de comparação). Em uma modalidade preferida, o comprimento de uma sequência de referência alinhada para propósitos de comparação é pelo menos 30%, *por exemplo,* pelo menos 40%, 50%, 60%, *por exemplo,* pelo menos 70%, 80%, 90%, 100% do comprimento da sequência de referência. Os resíduos de aminoácido ou nucleotídeos em posições de aminoácido ou posições de nucleotídeo correspondentes são, então, comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo resíduo de aminoácido ou nucleotídeo como a posição correspondente na segunda sequência, então, as moléculas são idênticas em tal posição.

[00284] A identidade percentual entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, considerando-se o número de lacunas, e o comprimento de cada lacuna, que precisa ser introduzido para alinhamento ideal das duas sequências.

[00285] A comparação de sequências e a determinação da identidade percentual entre duas sequências podem ser realizadas com o uso de um algoritmo matemático. Em algumas modalidades, a porcentagem de identidade entre duas sequências de aminoácidos é determinada com o uso do algoritmo de Needleman e Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444 a 453) que foi incorporado no programa GAP no pacote de software de GCG (disponível em http://www.gcg.com), com o uso de uma matriz de Blossum 62 ou uma matriz de PAM250, e uma ponderação de vão de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e uma ponderação de

comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em certas modalidades, a porcentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos é determinada com o uso do programa GAP no pacote de software de GCG (disponível em http://www.gcg.com), com o uso de uma matriz de NWSgapdna.CMP, e uma ponderação de vão de 40, 50, 60, 70 ou 80 e uma ponderação de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Um conjunto adequado de parâmetros (e aquele que deve ser usado, exceto se especificado de outro modo) são uma matriz de pontuação de Blossum 62 com uma penalidade de vão de 12, uma penalidade de extensão de vão de 4 e uma penalidade de vão de deslocamento de quadro de 5.

[00286] A identidade percentual entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos pode ser determinada com o uso do algoritmo de E. Meyers e W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11 a 17) que foi incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0), com o uso de uma tabela de resíduos de pesos PAM120, uma penalidade por comprimento de lacuna de 12 e uma penalidade por lacuna de 4.

[00287] As sequências de ácidos nucleicos e proteínas descritas no presente documento podem ser usadas como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa contra bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar outros membros da família ou sequências relacionadas. Tais pesquisas podem ser realizadas com o uso dos programas NBLAST e XBLAST (versão 2.0) de Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. As pesquisas de nucleotídeo de BLAST podem ser realizadas com o programa de NBLAST, pontuação = 100, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeos homólogas a um ácido nucleico como descrito no presente documento. As pesquisas de proteína de BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, pontuação = 50, comprimento de palavra = 3 para obter sequências de aminoácidos homólogas às moléculas de proteína descritas no presente documento. Para obter alinhamentos com vãos

para propósitos de comparação, Gapped BLAST pode ser utilizado como descrito em Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3.389 a 3.402. Ao utilizar os programas BLAST e Gapped BLAST, os parâmetros predefinidos dos respectivos programas (*por exemplo,* XBLAST e NBLAST) podem ser usados. Consultar http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

[00288] Como usado no presente documento, o termo "hibridiza sob condições de baixa rigorosidade, rigorosidade média, rigorosidade alta ou rigorosidade muito alta" descreve as condições para hibridização e lavagem. A orientação para realizar as reações de hibridização pode ser encontrada em *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1 a 6.3.6, que é incorporado a título de referência. Os métodos aquosos e não aquosos são descritos em tal referência e qualquer um dos mesmos pode ser usado. As condições de hibridização especificas mencionadas no presente documento são conforme a seguir: 1) as condições de hibridização de baixa rigorosidade em 6X de cloreto de sódio/citrato de sódio (SSC) a cerca de 45 °C, seguido por duas lavagens em 0,2X de SSC, 0,1% de SDS pelo menos a 50 °C (a temperatura das lavagens pode ser aumentada para 55 °C para condições de baixa rigorosidade); 2) condições de hibridização de rigorosidade média em 6X de SSC a cerca de 45 °C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X de SSC, 0,1% de SDS a 60 °C; 3) condições de hibridização rigorosidade alta em 6X de SSC a cerca de 45 °C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X de SSC, 0,1% de SDS a 65 °C; e preferencialmente 4) rigorosidade muito alta condições de hibridização são 0,5M de fosfato de sódio, 7% de SDS a 65 °C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X de SSC, 1% de SDS a 65 °C. As condições de rigorosidade muito alta (4) são condições adequadas e aquelas que devem ser usadas exceto se especificado de outro modo.

[00289] Entende-se que as moléculas da invenção podem ter subs-

tituições de aminoácido conservadoras ou não essenciais adicionais, que não têm um efeito substancial sobre suas funções.

[00290] O termo "aminoácido" se destina a englobar todas as moléculas, independentemente de ser natural ou sintética, o que inclui tanto uma funcionalidade amino quanto uma funcionalidade ácida e capaz de ser incluída em um polímero de aminoácidos de ocorrência natural. Os aminoácidos exemplificativos incluem aminoácidos de ocorrência natural; análogos, derivados e congêneres dos mesmos; os análogos de aminoácido que têm cadeias laterais variantes; e todos os estereoisômeros de qualquer um dos supracitados. Como usado no presente documento o termo "aminoácido" inclui tanto os isômeros quanto peptidomiméticos D- ou L- ópticos.

[00291] Uma "substituição de aminoácido conservadora" é uma em que o resíduo de aminoácido é substituído por um resíduo de aminoácido que tem uma cadeia lateral similar. As famílias de resíduos de aminoácido que têm cadeias laterais similares foram definidas na especialidade. Essas famílias incluem aminoácidos com cadeias laterais básicas (*por exemplo,* lisina, arginina, histidina), cadeias laterais ácidas (*por exemplo,* ácido aspártico, ácido glutâmico), cadeias laterais polares não carregadas (*por exemplo,* glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadeias laterais não polares (*por exemplo,* alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano), cadeias laterais betarramificadas (*por exemplo,* treonina, valina, isoleucina) e cadeias laterais aromáticas (*por exemplo,* tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina).

[00292] Os termos "polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" (se houver cadeia única) são usados de modo intercambiável no presente documento para se referir a polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento. O polímero pode ser linear ou ramificado, o mesmo pode compreender aminoácidos modificados e pode ser interrompido por

não aminoácidos. Os termos também englobam um polímero de aminoácido que foi modificado; por exemplo, formação de ligação de dissulfito, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação, como conjugação com um componente de identificação. O polipeptídeo pode ser isolado de fontes naturais, pode ser um produzido por técnicas recombinantes a partir de um hospedeiro eucariota ou procariota, ou pode ser um produto de procedimentos sintéticos.

[00293] Os termos "ácido nucleico", "sequência de ácidos nucleicos", "sequência de nucleotídeos" ou "sequência de polinucleotídeos" e "polinucleotídeo" são usados de modo intercambiável. Os mesmos se referem a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos, ou análogos dos mesmos. O polinucleotídeo pode ter filamento único ou filamento duplo, e se o filamento único puder ser o filamento de codificação ou filamento de não codificação (antissenso). Um polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, como nucleotídeos metilados e nucleotídeo análogos. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes não nucleotídeos. Um polinucleotídeo pode ser adicionalmente modificado após a polimerização, como por conjugação com um componente de identificação. O ácido nucleico pode ser um polinucleotídeo recombinante, ou um polinucleotídeo de origem genômica, cDNA, semissintética ou sintética, que não ocorre na natureza ou é ligado a outro polinucleotídeo em uma disposição não natural.

[00294] O termo "isolado" como usado aqui se refere a material que é removido do seu ambiente original ou nativo (por exemplo, o ambiente natural se ocorrer naturalmente). Por exemplo, um polinucleotídeo ou polipeptídeo ocorrendo naturalmente presente em um animal vivo não está isolado, mas o mesmo polinucleotídeo ou polipeptídeo, sepa-

rado por intervenção humana de alguns dos ou todos os materiais coexistentes no sistema natural, está isolado. Tais polinucleotídeos poderiam ser parte de um vetor e/ou tais polinucleotídeos ou polipeptídeos poderiam ser parte de uma composição e ainda estarem isolados na medida em que tal vetor ou composição não é parte do ambiente no qual é encontrado na natureza.

[00295] O termo "Receptor de Antígenos Quimérico" ou alternativamente um "CAR" se relaciona com um conjunto de polipeptídeos, tipicamente dois nas modalidades mais simples, que, quando em uma célula efetora imune, dotam a célula de especificidade para uma célula-alvo, tipicamente uma célula cancerígena, e com geração de sinal intracelular. Em algumas modalidades, um CAR compreende pelo menos um domínio extracelular de ligação de antígeno, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização citoplasmática (também chamada no presente documento de "um domínio de sinalização intracelular") que compreende um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimulante e/ou molécula coestimulante como definido abaixo. Em alguns aspectos, o conjunto de polipeptídeos são contíguos um ao outro. Em algumas modalidades, o conjunto de polipeptídeos inclui um interruptor de dimerização que, na presença de uma molécula de dimerização, pode acoplar os polipeptídeos entre si, por exemplo, pode acoplar um domínio de ligação a antígenos a um domínio de sinalização intracelular. Em um aspecto, a molécula estimuladora é a cadeia zeta associada ao complexo do receptor de células T. Em um aspecto, o domínio de sinalização citoplasmático compreende adicionalmente um ou mais domínios de sinalização funcional derivados de pelo menos uma molécula coestimuladora como definida abaixo. Em um aspecto, a molécula coestimuladora é escolhida das moléculas coestimuladoras descritas aqui, por exemplo, 4-1BB (isto é, CD137), CD27 e/ou CD28. Em um aspecto, o CAR compreende uma

proteína de fusão quimérica compreendendo um domínio de ligação a antígenos extracelular, um domínio transmembrana e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimuladora. Em um aspecto, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica compreendendo um domínio de ligação a antígenos extracelular, um domínio transmembrana e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula coestimuladora e um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimuladora. Em um aspecto, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica compreendendo um domínio de ligação a antígenos extracelular, um domínio transmembrana e um domínio de sinalização intracelular compreendendo dois domínios de sinalização funcional derivados de uma ou mais molécula (ou moléculas) coestimuladora e um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimuladora. Em um aspecto, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica compreendendo um domínio de ligação a antígenos extracelular, um domínio transmembrana e um domínio de sinalização intracelular compreendendo pelo menos dois domínios de sinalização funcional derivados de uma ou mais molécula(s) coestimuladora(s) e um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimuladora. Em um aspecto, o CAR compreende uma sequência líder opcional no terminal amino (N-ter) da proteína de fusão com CAR. Em um aspecto, o CAR compreende adicionalmente uma sequência líder no N-terminal do domínio de ligação a antígenos extracelular, em que a sequência líder é opcionalmente clivada do domínio de ligação a antígenos (por exemplo, um scFv) durante o processamento celular e localização do CAR na membrana celular.

[00296] O termo "domínio de sinalização" se relaciona com a porção funcional de uma proteína que atua por transmissão de informa-

ção dentro da célula para regular a atividade celular através de vias de sinalização definidas por geração de segundos mensageiros ou funcionamento como efetores por resposta a tais mensageiros.

[00297] Um "domínio de sinalização intracelular", tal como o termo é usado aqui, se refere a uma porção intracelular de uma molécula. O domínio de sinalização intracelular gera um sinal que promove uma função efetora imune da célula contendo o CAR, por exemplo, uma célula CART. Exemplos da função efetora imune, por exemplo, em uma célula CART, incluem atividade citolítica e atividade auxiliadora, incluindo a secreção de citocinas.

[00298] Em uma modalidade, o domínio de sinalização intracelular pode compreender um domínio de sinalização intracelular primário. Os domínios de sinalização intracelulares primários exemplificativos, incluem aqueles derivados das moléculas responsáveis pelo estímulo primário ou estímulo dependente de antígeno. Em uma modalidade, o domínio de sinalização intracelular pode compreender um domínio intracelular coestimulador. Os domínios de sinalização intracelulares coestimulantes exemplificativos incluem aqueles derivados de moléculas responsáveis por sinais coestimulantes, ou estímulo independente de antígeno. Por exemplo, no caso de um CART, um domínio de sinalização intracelular primário pode compreender uma sequência citoplasmática de um receptor de células T, e um domínio de sinalização intracelular coestimulador pode compreender sequência citoplasmática de molécula correceptora ou coestimuladora.

[00299] Um domínio de sinalização intracelular primário pode compreender um motivo de sinalização que é conhecido como motivo de ativação baseado em tirosina do imunorreceptor ou ITAM. Exemplos de sequências de sinalização citoplasmáticas primárias contendo ITAMs incluem, mas não se limitam, aquelas derivadas de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Épsilon

R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12.

[00300] O termo "zeta" ou alternativamente "cadeia zeta", "CD3-zeta" ou "TCR-zeta" é definido como a proteína fornecida como nº de ac. de GenBank BAG36664.1, ou os resíduos equivalentes de uma espécie não humana, por exemplo, camundongo, roedor, macaco, símio e similares, e um "domínio estimulante de zeta" ou alternativamente um "domínio estimulante de CD3-zeta" ou um "domínio estimulante de TCR-zeta" é definido como os resíduos de aminoácido do domínio citoplasmático da cadeia zeta, ou derivados funcionais da mesma, que são suficientes para transmitir de modo funcional um sinal inicial necessário para ativação de célula T. Em um aspecto, o domínio citoplasmático de zeta compreende os resíduos 52 a 164 de nº de ac. de GenBank BAG36664.1, ou os resíduos equivalentes de uma espécie não humana, por exemplo, camundongo, roedor, macaco, símio e similares, que são ortólogos funcionais dos mesmos.

[00301] O termo uma "molécula coestimulante" se refere a um parceiro de ligação cognato em uma célula T que se liga a um ligante coestimulante, mediando, assim, uma resposta coestimulante pela célula T, como, mas sem limitações, proliferação. Moléculas coestimuladoras são moléculas da superfície celular diferentes de receptores de antígenos ou seus ligantes que contribuem para uma resposta imune eficiente. Moléculas coestimuladoras incluem, mas não se limitam a, uma molécula MHC de classe I, BTLA e um receptor de ligante Toll, bem como OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) e 4-1BB (CD137). Os exemplos adicionais de tais moléculas coestimulantes incluem CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD,

CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a e um ligante que se liga a CD83.

[00302] Um domínio de sinalização intracelular coestimulador pode ser a porção intracelular de uma molécula coestimuladora. Uma molécula coestimuladora pode ser representada nas seguintes famílias de proteínas: proteínas receptoras do TNF, proteínas do tipo Imunoglobulina, receptores de citocinas, integrinas, moléculas de sinalização da ativação linfocítica (proteínas SLAM) e receptores ativadores de células NK. Os exemplos de tais moléculas incluem CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, antígeno associado à função de linfócito-1 (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 e um ligante que se liga a CD83 e similares.

[00303] O domínio de sinalização intracelular pode compreender a totalidade da porção intracelular, ou a totalidade do domínio de sinalização intracelular nativo, da molécula de onde é derivado, ou um seu fragmento ou derivado funcional.

[00304] O termo "4-1BB" se refere a um membro da superfamília TNFR com uma sequência de aminoácidos proporcionada como GenBank Nº de Acesso AAA62478.2, ou os resíduos equivalentes de uma espécie não humana, por exemplo, camundongo, roedor, macaco, símio e similares; e um "domínio coestimulador de 4-1BB" é definido como os resíduos de aminoácidos 214-255 de GenBank Nº de acesso AAA62478.2, ou os resíduos equivalentes de uma espécie não huma-

na, por exemplo, camundongo, roedor, macaco, símio e similares.

[00305] A "célula imunoefetora", como tal termo é usado no presente documento, se refere a uma célula que é envolvida em uma resposta imune, por exemplo, na promoção de uma resposta imunoefetora. Exemplos de células efetoras imunes incluem células T, por exemplo, células T alfa/beta e células T gama/delta, células B, células exterminadoras naturais (NK), células T exterminadoras naturais (NKT), mastócitos, e fagócitos derivados da linhagem mieloide.

[00306] A "função imunoefetora" ou "resposta imunoefetora", como tal termo é usado no presente documento, se refere à função ou resposta, por exemplo, de uma célula imunoefetora, que intensifica ou promove um ataque imune de uma célula-alvo. Por exemplo, uma função ou resposta efetora imune se refere a uma propriedade de uma célula T ou NK que promove a morte ou a inibição do crescimento ou proliferação de uma célula-alvo. No caso de uma célula T, estimulação e coestimulação primárias são exemplos de função ou resposta efetora imune.

[00307] Os termos "antígeno associado a câncer" ou "antígeno tumoral" se relacionam indistintamente com uma molécula (tipicamente uma proteína, carbo-hidrato ou lipídeo) que é expressa na superfície de uma célula cancerígena, quer inteiramente quer como um fragmento (por exemplo, MHC/peptídeo), e que é útil para o direcionamento preferencial de um agente farmacológico para a célula cancerígena. Em algumas modalidades, um antígeno tumoral é um marcador expresso tanto por células normais como por células cancerígenas, por exemplo, um marcador de linhagem, por exemplo, CD19 em células B. Em algumas modalidades, um antígeno tumoral é uma molécula de superfície celular que está sobre-expressa em uma célula cancerígena em comparação com uma célula normal, por exemplo, sobre-expressão de 1 vez, sobre-expressão de 2 vezes, sobre-expressão de

3 vezes ou mais em comparação com uma célula normal. Em algumas modalidades, um antígeno de tumor é uma molécula de superfície celular que é inadequadamente sintetizada na célula de câncer, por exemplo, uma molécula que contém deleções, adições ou mutações em comparação com a molécula expressada em uma célula normal. Em algumas modalidades, um antígeno tumoral será expresso exclusivamente na superfície celular de uma célula cancerígena, inteiramente ou como um fragmento (por exemplo, MHC/peptídeo), e não sintetizado ou expresso na superfície de uma célula normal. Em algumas modalidades, os CARs da presente invenção incluem CARs compreendendo um domínio de ligação a antígenos (por exemplo, anticorpo ou fragmento de anticorpo) que se liga a um peptídeo apresentado em MHC. Normalmente, peptídeos derivados de proteínas endógenas enchem as bolsas de moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I e são reconhecidos por receptores de células T (TCRs) em linfócitos T CD8+. Os complexos de MHC de classe I são constitutivamente expressos por todas as células nucleadas. No câncer, complexos peptídeo/MHC específicos para vírus e/ou específicos para tumor representam uma classe única de alvos de superfície celular para imunoterapia. Foram descritos anticorpos tipo TCR visando peptídeos derivados de antígenos virais ou tumorais no contexto de antígeno de leucócitos humanos (HLA)-A1 ou HLA-A2 (ver, por exemplo, Sastry *et al., J Virol.* 2011 85(5):1935 a 1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4.262 a 4.272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608 ; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33 ; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100). Por exemplo, anticorpo tipo TCR pode ser identificado a partir do rastreio de uma biblioteca, tal como uma biblioteca de exibição de fagos de scFv humano.

[00308] Vários aspectos das composições e métodos no presente

documento são descritos em maiores detalhes abaixo. As definições adicionais são apresentadas ao longo do relatório descritivo.

Moléculas de Anticorpo

[00309] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD73 mamífero, *por exemplo,* humano. Por exemplo, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo, *por exemplo,* epítopo linear ou conformacional, *por exemplo,* um epítopo como descrito no presente documento, em CD73.

[00310] Como usado aqui, o termo "molécula de anticorpo" se refere a uma proteína, por exemplo, uma cadeia de imunoglobulina ou seu fragmento, compreendendo pelo menos uma sequência de domínio variável de imunoglobulina. O termo "molécula de anticorpo" inclui, por exemplo, um anticorpo monoclonal (incluindo um anticorpo de comprimento total que tem uma região Fc de imunoglobulina). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo compreende um anticorpo de comprimento total ou uma cadeia de imunoglobulina de comprimento total. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo compreende um fragmento de ligação ao antígeno ou funcional de um anticorpo de comprimento total ou uma cadeia de imunoglobulina de comprimento total.

[00311] Como usado no presente documento, uma molécula de anticorpo "se liga a" um antígeno, visto que tal ligação é entendida por um perito na especialidade. Em uma modalidade, um anticorpo se liga a um antígeno com uma constante de dissociação (K_D) de cerca de 1 x 10^{-3} M ou menos, 1 x 10^{-4} M ou menos ou 1 x 10^{-5} M ou menos.

[00312] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica e se liga a um epítopo único, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo monoespecífica que tem uma pluralidade de sequências de domínio variável de imunoglobulina, cada uma das quais se liga ao mesmo epítopo.

[00313] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico, *por exemplo,* compreende uma pluralidade de sequências de domínio variável de imunoglobulina, em que uma primeira sequência de domínio variável de imunoglobulina dentre a pluralidade tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e uma segunda sequência de domínio variável de imunoglobulina dentre a pluralidade tem especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos estão no mesmo antígeno, *por exemplo,* a mesma proteína (ou subunidade de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos se sobrepõem ou substancialmente se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos não se sobrepõem ou substancialmente não se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos estão em diferentes antígenos, *por exemplo,* diferentes proteínas (ou diferentes subunidades de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífico compreende um terceiro, quarto ou quinto domínio variável de imunoglobulina. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífico é uma molécula de anticorpo biespecífico, uma molécula de anticorpo triespecífico ou molécula de anticorpo tetraespecífico.

[00314] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífica é uma molécula de anticorpo biespecífica. Um anticorpo biespecífico tem especificidade para não mais do que dois antígenos. Uma molécula de anticorpo biespecífica é caracterizada por uma primeira sequência de domínio variável de imunoglobulina que tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e uma segunda sequência de domínio variável de imunoglobulina que tem especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos estão no mesmo antígeno, *por exemplo,* a mesma pro-

teína (ou subunidade de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos se sobrepõem ou substancialmente se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos não se sobrepõem ou substancialmente não se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítopos estão em diferentes antígenos, *por exemplo,* diferentes proteínas (ou diferentes subunidades de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende uma sequência de domínio variável de cadeia pesada e uma sequência de domínio variável de cadeia leve que têm especificidade de ligação para um primeiro epítopo e uma sequência de domínio variável de cadeia pesada e uma sequência de domínio variável de cadeia leve que têm especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um meio anticorpo que tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e um meio anticorpo que tem especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um meio anticorpo ou fragmento do mesmo, que tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e um meio anticorpo, ou fragmento do mesmo, que tem especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um scFv, ou fragmento do mesmo, tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e um scFv, ou fragmento do mesmo, tem especificidade de ligação para um segundo epítopo.

[00315] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo compreende um diacorpo e uma molécula de cadeia única, bem como um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo (por exemplo, Fab, $F(ab')_2$ e Fv). Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode incluir uma sequência de domínio variável de cadeia pesada (H) (abreviado aqui como VH) e uma sequência de domínio variável de cadeia leve (L)

(abreviado aqui como VL). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo compreende ou consiste em uma cadeia pesada e uma cadeia leve (chamada no presente documento de um meio anticorpo. Em outro exemplo, uma molécula de anticorpo inclui duas sequências de domínio variável de cadeia pesada (H) e duas sequências de domínio variável de cadeia leve (L), formando deste modo dois locais de ligação ao antígeno, tais como Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, anticorpos de cadeia única (scFv por exemplo), anticorpos de domínio variável único, diacorpos (Dab) (bivalentes e biespecíficos) e anticorpos quiméricos (por exemplo, humanizados), que podem ser produzidos pela modificação de anticorpos inteiros ou aqueles sintetizados novamente usando tecnologias de DNA recombinante. Esses fragmentos funcionais de anticorpo retêm a capacidade para se ligarem seletivamente ao seu respectivo antígeno ou receptor. Os anticorpos e fragmentos de anticorpo podem ser de qualquer classe de anticorpos incluindo, mas não se limitando a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, e de qualquer subclasse (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), de anticorpos. Uma preparação de moléculas de anticorpo pode ser monoclonal ou policlonal. Uma molécula de anticorpo também pode ser um anticorpo humano, humanizado, com enxerto de CDR ou gerado *in vitro*. O anticorpo pode ter uma região constante de cadeia pesada escolhida de, por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. O anticorpo pode ter também uma cadeia leve escolhida de, por exemplo, kappa ou lambda. O termo "imunoglobulina" (Ig) é usado indistintamente aqui com o termo "anticorpo".

[00316] Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno de uma molécula de anticorpo incluem: (i) um fragmento Fab, um fragmento monovalente consistindo nos domínios VL, VH, CL e CH1; (ii) um fragmento $F(ab')_2$, um fragmento bivalente compreendendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte de dissulfeto na região de charneira; (iii)

um fragmento Fd consistindo nos domínios VH e CH1; (iv) um fragmento Fv consistindo nos domínios VL e VH de um braço único de um anticorpo, (v) um fragmento de diacorpo (dAb), que consiste em um domínio VH; (vi) um domínio variável de camelídeo ou camelizado; (vii) um Fv de cadeia única (scFv), ver, por exemplo., Bird *et al.* (1988) *Science* 242: 423-426; e Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; (viii) um anticorpo de domínio único. Esses fragmentos de anticorpo podem ser obtidos com o uso qualquer método adequado, incluindo técnicas convencionais conhecidas pelos peritos na especialidade, e os fragmentos podem ser examinados quanto à utilidade da mesma maneira, visto que são anticorpos intactos.

[00317] O termo "anticorpo" inclui moléculas intactas assim como fragmentos funcionais das mesmas. As regiões constantes dos anticorpos podem ser alteradas, por exemplo., mutadas, para modificar as propriedades do anticorpo (por exemplo, para aumentar ou diminuir um ou mais de: ligação de receptor Fc, glicosilação de anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função de células efetoras ou função do complemento).

[00318] Os anticorpos divulgados no presente documento também podem ser anticorpos de domínio único. Os anticorpos de domínio único podem incluir anticorpos cujas regiões de determinação complementar são parte de um polipeptídeo de domínio único. Os exemplos incluem, mas sem limitações, anticorpos de cadeia pesada, anticorpos naturalmente desprovidos de cadeias leves, anticorpos de domínio único derivados de anticorpos de 4 cadeias convencionais, anticorpos geneticamente modificados e arcabouços de domínio único diferentes daqueles derivados de anticorpos. Os anticorpos de domínio único podem ser qualquer um da especialidade, ou quaisquer anticorpos de domínio único futuros. Os anticorpos de domínio único podem ser derivados de qualquer espécie incluindo, mas sem limitações, camun-

dongo, ser humano, camelo, lhama, peixe, tubarão, cabra, coelho e bovino. De acordo com outro aspecto da invenção, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único de ocorrência natural conhecido como anticorpo de cadeia pesada desprovido de cadeias leves. Tais anticorpos de domínio único são divulgados no documento WO 9404678, por exemplo. Por razões de clareza, esse domínio variável derivado de um anticorpo de cadeia pesada naturalmente desprovido de cadeia leve é conhecido no presente documento como um VHH ou nanocorpo para distinguir o mesmo do VH convencional de imunoglobulinas de quatro cadeias. Tal molécula de VHH pode ser derivada de anticorpos criados nas espécies *Camelidae*, por exemplo, em camelo, lhama, dromedário, alpaca e guanaco. Outras espécies além de *Camelidae* podem produzir anticorpos de cadeia pesada naturalmente desprovidos de cadeia leve; tais VHHs estão abrangidos pelo escopo da invenção.

[00319] As regiões VH e VL podem ser subdivididas em regiões de hipervariabilidade denominadas "regiões determinadoras da complementaridade" (CDR), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas "regiões de *framework*" (FR ou FW).

[00320] A extensão da região de framework e CDRs foi precisamente definida por inúmeros métodos (*consultar*, Kabat, E. A., *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edição, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publicação nº 91-3242; Chothia, C. *et al*. (1987) *J. Mol. Biol*. 196: 901-917; e a definição de AbM usada pelo *software* de modelação de anticorpos AbM da Oxford Molecular. *Consultar*, de modo geral, *por exemplo*, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.* Em: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. e Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

[00321] Os termos "região determinante de complementaridade" e

"CDR" como usados no presente documento se referem às sequências de aminoácidos dentro das regiões variáveis de anticorpo que conferem especificidade de antígeno e afinidade de ligação. Em algumas modalidades, há três CDRs em cada região variável de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e três CDRs em cada região variável de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3).

[00322] Os limites precisos de sequência de aminoácidos de um dado CDR podem ser determinados com o uso de qualquer um dos esquemas bem conhecidos, incluindo aqueles descritos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeração "Kabat"), Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927 a 948 (esquema de numeração "Chothia"). Como usado no presente documento, os CDRs definidos de acordo com o esquema de numeração "Chothia" por vezes também são chamados de "laços hipervariáveis".

[00323] Por exemplo, sob Kabat, os resíduos de aminoácidos de CDR no domínio variável de cadeia pesada (VH) são numerados 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3); os resíduos de aminoácidos de CDR no domínio variável de cadeia leve (VL) são numerados 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) e 89-97 (LCDR3). Sob Chothia, os aminoácidos de CDR no VH são numerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3), e os resíduos de aminoácidos em VL são numerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) e 91-96 (LCDR3). Por combinação das definições de CDR de Kabat e Chothia, as CDRs consistem nos resíduos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3) em VH humana e resíduos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) e 89-97 (LCDR3) em VL humana.

[00324] Sob todas as definições, cada VH e VL inclui tipicamente três CDRs e quatro FRs, dispostas do terminal amino para o terminal

carbóxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[00325] De modo geral, exceto se especificamente indicado, as moléculas de anticorpo anti-CD73 podem incluir qualquer combinação de um ou mais CDRs de Kabat, CDRs de Chothia, combinação de CDRs de Kabat e Chothia, CDRs de IMGT e/ou uma definição alternativa, *por exemplo,* descrita na Tabela 1.

[00326] Como usada aqui, uma "sequência de domínio variável de imunoglobulina" se refere a uma sequência de aminoácidos que pode formar a estrutura de um domínio variável de imunoglobulina. Por exemplo, a sequência pode incluir toda a ou parte da sequência de aminoácidos de um domínio variável ocorrendo naturalmente. Por exemplo, a sequência pode ou não incluir um, dois ou mais aminoácidos N- ou C-terminais ou pode incluir outras alterações que são compatíveis com formação da estrutura de proteína.

[00327] O termo "sítio de ligação de antígeno" se refere à parte de uma molécula de anticorpo que compreende determinantes que formam uma interface que se liga a um polipeptídeo de CD73, ou um epítopo do mesmo. Em relação às proteínas (ou mimética de proteína), o sítio de ligação de antígeno tipicamente inclui um ou mais laços (de pelo menos, por exemplo, quatro aminoácidos ou simulador de aminoácido) que formam uma interface que se liga a um polipeptídeo de CD73. Tipicamente, o local de ligação ao antígeno de uma molécula de anticorpo inclui pelo menos uma ou duas CDRs e/ou alças hipervariáveis ou, mais tipicamente, pelo menos três, quatro, cinco ou seis CDRs e/ou alças hipervariáveis.

[00328] Como usado no presente documento, o termo "numeração de Eu" se refere à convenção de numeração de Eu para as regiões constantes de anticorpo, como descrito em Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. EUA, 63, 78 a 85 (1969) e Kabat et al., em "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Ser-

vices, 5ª edição, 1991.

[00329] Os termos "compete" ou "compete de modo cruzado" são usados de modo intercambiável no presente documento para se referir à capacidade de uma molécula de anticorpo para interferir com a ligação de uma molécula de anticorpo anti-CD73, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 fornecida no presente documento, a um alvo, *por exemplo,* CD73 humano. A interferência com a ligação pode ser direta ou indireta (*por exemplo,* através de uma modulação alostérica da molécula de anticorpo ou o alvo). A extensão à qual uma molécula de anticorpo é capaz de interferir com a ligação de outra molécula de anticorpo ao alvo, e, portanto, a possibilidade de dizer que a mesma compete, pode ser determinado com o uso de um ensaio de ligação de competição, por exemplo, um ensaio de citometria de fluxo, um ensaio ELISA ou BIACORE. Em algumas modalidades, um ensaio de ligação de competição é um ensaio de competição quantitativa. Em algumas modalidades, é referido que uma primeira molécula de anticorpo anti-CD73 compete pela ligação ao alvo com uma segunda molécula de anticorpo anti-CD73 quando a ligação da primeira molécula de anticorpo ao alvo é reduzida por 10% ou mais, *por exemplo,* 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 50% ou mais, 55% ou mais, 60% ou mais, 65% ou mais, 70% ou mais, 75% ou mais, 80% ou mais, 85% ou mais, 90% ou mais, 95% ou mais, 98% ou mais, 99% ou mais em um ensaio de ligação de competição (*por exemplo,* um ensaio de competição descrito no presente documento).

[00330] Como usado no presente documento, o termo "epítopo" se refere às porções químicas de um antígeno (*por exemplo,* CD73 humano) que interagem especificamente com uma molécula de anticorpo. Tais porções químicas, também chamadas, no presente documento, de determinantes epitópicos, tipicamente compreendem, ou são parte de elementos como cadeias laterais de aminoácido ou cadeias laterais

de açúcar. Um determinante epitópico pode ser definido por métodos conhecidos na especialidade ou divulgados no presente documento, *por exemplo,* por cristalografia ou por troca de hidrogênio-deutério. Pelo menos uma ou algumas das porções químicas na molécula de anticorpo que interagem especificamente com um determinante epitópico são tipicamente localizadas em um CDR (ou CDRs). Tipicamente, um epítopo tem características estruturais tridimensionais específicas. Tipicamente, um epítopo tem características de carga específicas. Alguns epítopos são epítopos lineares enquanto outros são epítopos conformacionais.

[00331] Em uma modalidade, um determinante epitópico é uma porção química no antígeno, *por exemplo,* como cadeia lateral de aminoácido ou cadeia lateral de açúcar, ou parte da mesma, que, quando o antígeno e a molécula de anticorpo são cocristalizados, está a uma distância predeterminada, *por exemplo,* a 5 Angstroms, de uma porção química na molécula de anticorpo, chamada, no presente documento, de um "determinante epitópico cristalográfico". Os determinantes epitópicos cristalográficos de um epítopo são coletivamente chamados de o "epítopo cristalográfico".

[00332] Uma primeira molécula de anticorpo se liga ao mesmo epítopo como uma segunda molécula de anticorpo (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo de referência, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo divulgada no presente documento) se o primeiro anticorpo interagir com os mesmos determinantes epitópicos no antígeno assim como o segundo anticorpo ou anticorpo de referência, *por exemplo,* quando a interação é medida da mesma forma tanto para o anticorpo quanto o segundo anticorpo ou anticorpo de referência. Os epítopos que se sobrepõem compartilham pelo menos um determinante epitópico. Uma primeira molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobreposto com uma segunda molécula de anticorpo (*por exemplo,* uma

molécula de anticorpo de referência, *por exemplo,* um anticorpo divulgado no presente documento) quando ambas as moléculas de anticorpo interagem com um determinante epitópico comum. Uma primeira e uma segunda moléculas de anticorpo (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo de referência, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo divulgada no presente documento) se ligam a epítopos substancialmente sobrepostos se pelo menos metade dos determinantes epitópicos do segundo anticorpo ou anticorpo de referência forem constatados como determinantes epitópicos no epítopo do primeiro anticorpo. Uma primeira e uma segunda moléculas de anticorpo (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo de referência, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo divulgada no presente documento) se ligam substancialmente ao mesmo epítopo se a primeira molécula de anticorpo se ligar a pelo menos metade dos determinantes epitópicos de núcleo do epítopo do segundo anticorpo ou anticorpo de referência, em que os determinantes epitópicos de núcleo são definidos, por exemplo, por cristalografia ou troca de hidrogênio-deutério.

[00333] Como usado no presente documento, uma molécula de anticorpo "reduz a troca de hidrogênio-deutério" em um fragmento de antígeno quando a troca de hidrogênio-deutério no fragmento de antígeno, na presença da molécula de anticorpo, é inferior à troca de hidrogênio-deutério no fragmento de antígeno na ausência da molécula de anticorpo, como medido em um ensaio de troca de hidrogênio-deutério.

[00334] Como usado no presente documento, uma redução na "troca de hidrogênio-deutério média" é determinada pelo nível de troca de hidrogênio-deutério normalizada (Da por resíduo) em um fragmento de antígeno na ausência de um anticorpo menos o nível de troca de hidrogênio-deutério normalizada (Da por resíduo) no fragmento de antígeno na presença do anticorpo.

[00335] Os termos "anticorpo monoclonal" ou "composição de anti-

corpo monoclonal", como usados aqui, se relacionam com uma preparação de moléculas de anticorpo de composição molecular única. Uma composição de anticorpo monoclonal exibe uma única especificidade e afinidade de ligação para um epítopo particular. Um anticorpo monoclonal pode ser preparado por tecnologia de hibridoma ou por métodos que não usam tecnologia de hibridoma (por exemplo, métodos recombinantes).

[00336] Uma proteína "efetivamente humana" é uma proteína que não evoca uma resposta de anticorpo neutralizante, *por exemplo,* a resposta do anticorpo humano antimurino (HAMA). O HAMA pode ser problemático em inúmeras circunstâncias, *por exemplo,* se a molécula de anticorpo for administrada repetidamente, *por exemplo,* no tratamento de uma afecção de doença crônica ou recorrente. A resposta de HAMA pode tornar a administração de anticorpo repetida potencialmente ineficaz devido a um aumento na remoção de anticorpo do soro (*consultar, por exemplo,* Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180 a 190 (1990)) e também devido às potenciais reações alérgicas (*consultar, por exemplo,* LoBuglio *et al., Hybridoma*, 5:5.117 a 5.123 (1986)).

[00337] A molécula de anticorpo pode ser um anticorpo policlonal ou um anticorpo monoclonal. Em outras modalidades, o anticorpo pode ser produzido de modo recombinante, *por exemplo,* produzido por exibição de levedura, exibição de fago ou por métodos combinatórios. Alternativamente, tais anticorpos podem ser selecionados a partir de sistemas de apresentação de anticorpo com base em levedura sintética, como aqueles descritos, por exemplo, em Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* 26.10, 663-70 (2013); documentos WO2009036379; WO2010105256; e WO2012009568, no presente documento incorpo-

rados a título de referência em suas totalidades.

[00338] Em uma modalidade, o anticorpo é um anticorpo totalmente humano (*por exemplo,* um anticorpo produzido por exibição de levedura, um anticorpo produzido por exibição de fago ou um anticorpo produzido em um camundongo que foi geneticamente modificado para produzir um anticorpo de uma sequência de imunoglobulina humana) ou um anticorpo não humano, *por exemplo,* um anticorpo de roedor (camundongo ou rato), cabra, primata (*por exemplo,* macaco) ou camelo. Os métodos para produzir anticorpos de roedor são conhecidos na especialidade.

[00339] Os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados com o uso de camundongos transgênicos que portam os genes de imunoglobulina humana em vez do sistema de camundongo. Os esplenócitos desses camundongos transgênicos imunizados com o antígeno de interesse são usados para produzir hibridomas que secretam mAbs humanos com afinidades específicas para epítopos de uma proteína humana (consultar, *por exemplo,* Wood *et al.* Pedido Internacional WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* publicação PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.* Pedido Internacional WO 92/03918; Kay *et al.* Pedido Internacional 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13 a 21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6.851 a 6.855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33 a 40; Tuaillon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1.323 a 1.326).

[00340] Um anticorpo pode ser um em que a região variável, ou uma porção da mesma, *por exemplo,* os CDRs, são gerados em um organismo não humano, *por exemplo,* um rato ou camundongo. Os anticorpos quiméricos, com enxerto de CDR, e humanizados são abrangidos pela invenção. Os anticorpos gerados em um organismo não humano, *por exemplo,* um rato ou camundongo e, então, modifi-

cados, *por exemplo,* no framework variável ou na região constante, para diminuir a antigenicidade em um ser humano são abrangidos na invenção.

[00341] Os anticorpos podem ser produzidos por quaisquer técnicas de DNA recombinante adequadas conhecidas na especialidade (consultar Robinson *et al.*, Publicação de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, *et al.,* Pedido de Patente Europeu 184,187; Taniguchi, M., Pedido de Patente Europeu 171,496; Morrison *et al.,* Pedido de Patente Europeu 173,494; Neuberger *et al*., Pedido Internacional WO 86/01533; Cabilly *et al*. Patente nº U.S. 4,816,567; Cabilly *et al.*, Pedido de Patente Europeu 125,023; Better *et al*. (1988 *Science* 240:1.041 a 1.043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439 a 3443; Liu *et al*., 1987, *J. Immunol.* 139:3521 a 3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214 a 218; Nishimura *et al*., 1987, *Canc. Res.* 47:999 a 1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446 a 449; e Shaw *et al*., 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553 a 1559).

[00342] Um anticorpo humanizado ou com enxerto de CDR terá pelo menos um ou dois, mas, geralmente, todos os três CDRs recipientes (de cadeias de imunoglobulina pesadas e ou leves) substituídos por um CDR de doador. O anticorpo pode ser substituído por pelo menos uma porção de uma CDR não humana ou somente algumas das CDRs podem estar substituídas por CDRs não humanas. É somente necessário substituir o número de CDRs requerido para ligação do anticorpo humanizado para CD73. Em algumas modalidades, o doador é um anticorpo de roedor, *por exemplo,* um anticorpo de rato ou camundongo e o recipiente é um framework humano ou um framework de consenso humano. Tipicamente, a imunoglobulina que fornece os CDRs é chamada de "doador" e a imunoglobulina que fornece o framework é chamada de "aceitante". Em uma modalidade, a imunoglobulina dadora é uma não humana (por exemplo, roedor). O framework do aceitante é

um framework de ocorrência natural (por exemplo, um framework humano) ou um framework de consenso, ou uma sequência cerca de 85% ou mais, *por exemplo,* 90%, 95%, 99% ou mais idêntica ao mesmo.

[00343] Como usado no presente documento, o termo "sequência de consenso" se refere à sequência formada a partir dos aminoácidos (ou nucleotídeos) de ocorrência mais frequente em uma família de sequências relacionadas (Consultar *por exemplo,* Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemanha, 1987). Em uma família de proteínas, cada posição na sequência de consenso é ocupada pelo aminoácido que ocorre mais frequentemente na posição na família. Se dois aminoácidos ocorrerem com frequência igual, qualquer um dos mesmos pode ser incluído na sequência de consenso. Um "framework de consenso" se refere à região de framework na sequência de imunoglobulina de consenso.

[00344] Um anticorpo pode ser humanizado pelos métodos conhecidos na especialidade (*consultar, por exemplo,* Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202 a 1207, por Oi *et al.,* 1986, *BioTechniques* 4:214, e por Queen *et al.* nº U.S. 5,585,089, nº U.S. 5,693,761 e nº U.S. 5,693,762, o conteúdo de todos os quais está aqui incorporado a título de referência).

[00345] Os anticorpos humanizados ou com enxerto de CDR podem ser produzidos por enxerto de CDR ou substituição de CDR, em que um, dois ou todos os CDRs de uma cadeia de imunoglobulina podem ser substituídos. *Consultar, por exemplo,* a Patente nº U.S. 5,225,539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053 a 4060; Winter US 5,225,539, o conteúdo de todos os quais está aqui expressamente incorporado a título de referência.

[00346] Também são abrangidos pelo escopo da invenção os anti-

corpos humanizados em que os aminoácidos específicos foram substituídos, deletados ou adicionados. Os critérios para selecionar aminoácidos do doador são descritos no documento nº U.S. 5,585,089, *por exemplo,* colunas 12 a 16 de nº U.S. 5,585,089, *por exemplo,* colunas 12 a 16 de nº U.S. 5,585,089, cujo conteúdo está aqui incorporado a título de referência. Outras técnicas para humanizar anticorpos são descritas em Padlan *et al.* EP 519596 A1, publicado em 23 de dezembro de 1992.

[00347] A molécula de anticorpo pode ser um anticorpo de cadeia única. Um anticorpo de cadeia única (scFV) pode ser geneticamente modificado (consultar, por exemplo, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; e Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52). O anticorpo de cadeia única pode ser dimerizado ou multimerizado para gerar anticorpos multivalentes que têm especificidades para diferentes epítopos da mesma proteína-alvo.

[00348] Ainda em outras modalidades, a molécula de anticorpo tem uma região constante de cadeia pesada escolhida a partir de, *por exemplo,* as regiões constantes de cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, escolhida a partir de, *por exemplo,* as regiões constantes de cadeia pesada (*por exemplo,* humanas) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante de cadeia leve escolhida a partir de*, por exemplo,* as regiões constantes de cadeia leve (*por exemplo,* humanas) de kappa ou lambda. A região constante pode ser alterada, *por exemplo,* mutada, para modificar as propriedades do anticorpo (por exemplo, para aumentar ou diminuir um ou mais de: ligação de receptor Fc, glicosilação de anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função de células efetoras e/ou função do complemento). Em algumas modalidades, o anticorpo tem função efetora e pode fixar o complemento. Em outras modalidades, o anticorpo não recruta células

efetoras ou fixa o complemento. Em certas modalidades, o anticorpo tem capacidade reduzida ou não tem capacidade para se ligar a um receptor de Fc. Por exemplo, pode ser um isótipo ou subtipo, fragmento ou outro mutante, que não suporta a ligação a um receptor de Fc, *por exemplo,* tem uma região de ligação de receptor de Fc mutagenizada ou deletada.

[00349] Os métodos para alterar uma região constante de anticorpo são conhecidos na especialidade. Os anticorpos com função alterada, *por exemplo,* afinidade alterada para um ligante efetor, como FcR em uma célula, ou o componente C1 do complemento pode ser produzido substituindo-se pelo menos um resíduo de aminoácido na porção constante do anticorpo por um resíduo diferente (*consultar, por exemplo,* documentos EP 388,151 A1, Pat. nº U.S. 5,624,821 e Pat. nº U.S. 5,648,260, o conteúdo de todos os quais está aqui incorporado a título de referência). As mutações de aminoácido que estabilizam a estrutura de anticorpo, como S228P (numeração de Eu) em IgG4 humana, também são contempladas. O tipo similar de alterações poderia ser descrito, o qual, se aplicado ao murino, ou imunoglobulina de outra espécie, reduziria ou eliminaria essas funções.

[00350] Uma molécula de anticorpo pode ser derivada ou ligada a outra molécula funcional (*por exemplo,* outro peptídeo ou proteína). Como usado no presente documento, uma molécula de anticorpo "derivatizada" é uma que foi modificada. Os métodos de derivatização incluem, mas sem limitações, a adição de uma porção química fluorescente, um radionucleotídeo, uma toxina, uma enzima ou um ligante de afinidade como biotina. Consequentemente, as moléculas de anticorpo da invenção se destinam a incluir formas derivatizadas ou modificadas de outro modo dos anticorpos descritos no presente documento, incluindo moléculas de imunoadesão. Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode ser funcionalmente ligada (por acoplamento químico, fusão

genética, associação não covalente ou de outro modo) a uma ou mais outras entidades moleculares, como outro anticorpo (*por exemplo,* um anticorpo biespecífico ou um diacorpo), um agente detectável, um agente citotóxico, um agente farmacêutico e/ou uma proteína ou peptídeo que pode mediar a associação do anticorpo ou porção de anticorpo com outra molécula (como um região de núcleo de estreptavidina ou uma etiqueta de poli-histidina).

[00351] Um tipo de molécula de anticorpo derivatizada é produzida reticulando-se dois ou mais anticorpos (do mesmo tipo ou de tipos diferentes, *por exemplo,* para criar anticorpos biespecíficos). Os reticuladores adequados incluem aqueles que são heterobifuncionais, que têm dois grupos reativos separados de modo distinto por um espaçador adequado (*por exemplo,* éster m-maleimidobenzoil-N-hidroxissuccinimida) ou homobifuncional (*por exemplo,* suberato de dissuccinimidila). Tais ligantes são disponíveis junto à Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

[00352] Os agentes detectáveis úteis com os quais uma molécula de anticorpo da invenção pode ser derivatizada (ou identificada) para incluir compostos fluorescentes, várias enzimas, grupos prostéticos, materiais luminescentes, materiais bioluminescentes, átomos de metal de emissão fluorescente, *por exemplo,* európio (Eu) e outros antaníndeos e materiais radioativos (descritos abaixo). Os agentes detectáveis fluorescentes exemplificativos incluem fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloreto de 5dimetilamina-1-naftalenossulfonila, ficoeritrina e similares. Um anticorpo também pode ser derivatizado com enzimas detectáveis, como fosfatase alcalina, peroxidase de raiz forte, β-galactosidase, acetilcolinoesterase, glicose oxidase e similares. Quando um anticorpo é derivatizado com uma enzima detectável, o mesmo é detectado adicionando-se reagentes adicionais que a enzima usa para produzir um produto de reação detectável. Por exem-

plo, quando o agente detectável peroxidase de raiz forte está presente, a adição de peróxido de hidrogênio e diaminobenzidina leva a um produto de reação colorido, que é detectável. Uma molécula de anticorpo também pode ser derivatizada com um grupo prostético (*por exemplo,* estreptavidina/biotina e avidina/biotina). Por exemplo, um anticorpo pode ser derivatizado com biotina, e detectado através da medição indireta de ligação de avidina ou estreptavidina. Os exemplos de materiais fluorescentes adequados incluem umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloreto de dansila ou ficoeritrina; um exemplo de um material luminescente inclui luminol; e exemplos de materiais bioluminescentes incluem luciferase, luciferina e aequorina.

[00353] A molécula de anticorpo identificada pode ser usada, por exemplo, diagnosticamente e/ou experimentalmente em inúmeros contextos, incluindo (i) para isolar um antígeno predeterminado por técnicas-padrão, como cromatografia de afinidade ou imunoprecipitação; (ii) para detectar um antígeno predeterminado (*por exemplo,* em um lisado celular ou sobrenadante celular) para avaliar a abundância e o padrão de expressão da proteína; (iii) para monitorar os níveis de proteína no tecido como parte de um procedimento de teste clínico, *por exemplo,* para determinar a eficácia de um dado regime de tratamento.

[00354] Uma molécula de anticorpo pode ser conjugada a outra entidade molecular, tipicamente uma identificação ou um agente ou porção química terapêutica (*por exemplo,* imunomoduladora, imunoestimulante, citotóxica ou citostática). Os isótopos radioativos podem ser usados em aplicações de diagnóstico ou terapêuticas. Os isótopos radioativos que podem ser acoplados aos anticorpos anti-CD73 incluem, mas sem limitações, emissores de α, β ou γ, ou emissores de β e γ. Tais isótopos radioativos incluem, mas sem limitações, iodina (^{131}I ou ^{125}I), ítrio (^{90}Y), lutécio (^{177}Lu), actínio (^{225}Ac), praseodímio, astatina

(^{211}At), rênio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi ou ^{213}Bi), índio (^{111}In), tecnétio (^{99}mTc), fósforo (^{32}P), ródio (^{188}Rh), enxofre (^{35}S), carbono (^{14}C), trítio (^{3}H), cromo (^{51}Cr), clorina (^{36}Cl), cobalto (^{57}Co ou ^{58}Co), ferro (^{59}Fe), selênio (^{75}Se) ou gálio (^{67}Ga). Os radioisótopos úteis como agentes terapêuticos incluem ítrio (^{90}Y), lutécio (^{177}Lu), actínio (^{225}Ac), praseodímio, astatina (^{211}At), rênio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi ou ^{213}Bi) e ródio (^{188}Rh). Os radioisótopos úteis como identificações, *por exemplo,* para uso em diagnóstico, incluem iodina (^{131}I ou ^{125}I), índio (^{111}In), tecnétio (^{99}mTc), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C) e trítio (^{3}H), ou um ou mais dos isótopos terapêuticos listados acima.

[00355] A invenção fornece moléculas de anticorpo radioidentificadas e métodos para identificar as mesmas. Em uma modalidade, um método para identificar uma molécula de anticorpo é divulgado. O método inclui colocar uma molécula de anticorpo em contato com um agente quelante para, assim, produzir um anticorpo conjugado. O anticorpo conjugado é radioidentificado com um radioisótopo, *por exemplo,* ^{111}Índio, ^{90}Ítrio e ^{177}Lutécio para, assim, produzir uma molécula de anticorpo identificada.

[00356] Como é discutido acima, as moléculas de anticorpo podem ser conjugadas a um agente terapêutico. Os radioisótopos terapeuticamente ativos já foram mencionados. Os exemplos de outros agentes terapêuticos incluem taxol, citocalasina B, gramicidina D, brometo de etídio, emetina, mitomicina, etoposídeo, tenoposídeo, vincristina, vinblastina, colquicina, doxorrubicina, daunorrubicina, di-hidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-desidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoídeos, *por exemplo,* maitansinol (*consultar* Pat. nº U.S. 5,208,020), CC-1065 (consultar Pat. nº U.S. 5,475,092, nº U.S. 5,585,499, nº U.S. 5,846, 545) e análogos ou homólogos dos mesmos. Os agentes terapêuticos incluem, mas sem limitações, antimetabólitos

(*por exemplo,* metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina), agentes alquilantes (*por exemplo,* mecloretamina, tioepa clorambucila, CC-1065, melfalano, carmustina (BSNU) e lomustina (CCNU), ciclotosfamida, busulfano, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C e cisplatina de cis-diclorodiamina platina (II) (DDP)), antraciclínios (*por exemplo,* daunorrubicina (anteriormente daunomicina) e doxorrubicina), antibióticos (*por exemplo,* dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina e antramicina (AMC)), e agentes antimitóticos (*por exemplo,* vincristina, vinblastina, taxol e maitansinoídeos).

[00357] Em um aspecto, a invenção apresenta um método para fornecer uma molécula de ligação-alvo que se liga a um receptor de CD73. Por exemplo, a molécula de ligação-alvo é uma molécula de anticorpo. O método inclui: fornecer uma proteína-alvo que compreende pelo menos uma porção de proteína não humana, em que a porção é homóloga a (pelo menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99% idêntica a) uma porção correspondente de uma proteína-alvo humana, porém, diferente por pelo menos um aminoácido (*por exemplo,* pelo menos um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito ou nove aminoácidos); obtendo uma molécula de anticorpo que se liga ao antígeno; e avaliar a eficácia do agente de ligação na modulação da atividade da proteína-alvo. O método pode incluir adicionalmente administrar o agente de ligação (*por exemplo,* molécula de anticorpo) ou um derivado (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo humanizada) a um indivíduo humano.

[00358] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífica (por exemplo, biespecífica ou triespecífica). Os protocolos para gerar moléculas de anticorpo biespecíficas ou heterodiméricas são conhecidos na especialidade; incluindo, mas sem limitações, por exemplo, a abordagem "knob in a hole" des-

crita, *por exemplo,* no documento nº U.S. 5731168; o emparelhamento de Fc de direcionamento eletrostático como descrito, *por exemplo,* nos documentos WO 09/089004, WO 06/106905 e WO 2010/129304; formação de heterodímero de Domínios Geneticamente Modificados de Troca de Filamento (SEED) como descrito, *por exemplo,* no documento WO 07/110205; troca de braço de Fab como descrito, *por exemplo,* nos documentos WO 08/119353, WO 2011/131746 e WO 2013/060867; conjugado de anticorpo duplo, *por exemplo,* por reticulação de anticorpo para gerar uma estrutura biespecífica com o uso de um reagente heterobifuncional que tem um grupo reativo à amina e um grupo reativo à sulfidrila como descrito, *por exemplo,* no documento nº U.S. 4433059; determinantes de anticorpo biespecífico gerados recombinando-se meios anticorpos (Fabs ou pares de cadeia pesada-leve) de diferentes anticorpos através do ciclo de redução e oxidação de ligações de dissulfito entre as duas cadeias pesadas, como descrito, *por exemplo,* no documento nº U.S. 4444878; anticorpos trifuncionais, *por exemplo,* três fragmentos Fab' reticulados através de grupos reativos de sulfidrila, como descrito, *por exemplo,* no documento nº U.S. 5273743; proteínas de ligação biossintética, *por exemplo,* par de scFvs reticulado através de caudas C-terminais preferencialmente através de reticulação química reativa de dissulfito ou amina, como descrito, *por exemplo,* no documento nº U.S. 5534254; anticorpos bifuncionais, *por exemplo,* fragmentos de Fab com especificidades de ligação diferentes dimerizadas através de zípers de leucina (*por exemplo,* c-fos e c-jun) que substituíram o domínio constante, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5582996; receptores biespecíficos e oligoespecíficos mono- e oligovalentes, por exemplo, regiões de VH-CH1 de dois anticorpos (dois fragmentos de Fab) ligados através de um espaçador de polipeptídeo entre a região de CH1 de um anticorpo e a região de VH do outro anticorpo tipicamente com cadeias leves associadas, co-

mo descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5591828; conjugados de anticorpo de DNA biespecíficos, por exemplo, reticulação de anticorpos ou fragmentos de Fab através de uma peça de DNA de filamento duplo, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5635602; proteínas de fusão biespecíficas, por exemplo, um construto de expressão contendo duas scFvs com um ligante de peptídeo helicoidal hidrofílico entre os mesmos e uma região constante completa, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5637481; proteínas multivalentes e multiespecíficas, por exemplo, dímero de polipeptídeos que têm primeiro domínio com região de ligação de região variável de cadeia pesada de Ig, e segundo domínio com região de ligação de região variável de cadeia leve de Ig, geralmente denominados diacorpos (estruturas de ordem superior também são divulgadas criando moléculas biespecíficas, triespecíficas ou tetraespecíficas, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5837242; construtos de minicorpo com cadeias de VL e VH ligadas adicionalmente conectadas com espaçadores de peptídeo a uma região de articulação de anticorpo e região de CH3, que pode ser dimerizada para formar moléculas biespecíficos/multivalentes, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5837821; domínios de VH e VL ligados com um ligantes de peptídeo curto (por exemplo, 5 ou 10 aminoácidos) ou sem nenhum ligante em qualquer orientação, que possa formar dímeros para formar diacorpos biespecíficos; trímeros e tetrâmetros, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5844094; String de domínios de VH (ou domínios de VL em membros da família) conectados por ligações de peptídeo com grupos reticuláveis na terminação C adicionalmente associada aos domínios de VL para formar uma série de FVs (ou scFvs), como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5864019; e polipeptídeos de ligação de cadeia única com domínio tanto de VH quanto de VL ligados através de um ligantes de peptídeo são combinados em estrutu-

ras multivalentes através de reticulação não covalente ou química para formar, por exemplo, estruturas homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes e tetravalentes com o uso de formato tanto tipo scFV quanto tipo diacorpo, como descrito, por exemplo, no documento nº U.S. 5869620. As moléculas multiespecíficas e biespecíficas exemplificativas adicionais e o método exemplificativo para produzir as mesmas são encontrados, por exemplo, nos documentos nºs US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2,

WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Os conteúdos dos pedidos acima referenciados são incorporados aqui por referência na sua totalidade.

[00359] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo monoespecífico, biespecífico ou multiespecífico) é covalentemente ligada, *por exemplo,* fundida, a outro parceiro, *por exemplo,* uma proteína, *por exemplo,* uma, duas ou mais citocinas, *por exemplo,* como uma molécula de fusão, por exemplo, uma proteína de fusão.

[00360] Uma "proteína de fusão" e um "polipeptídeo de fusão" se referem a um polipeptídeo que tem pelo menos duas porções covalentemente ligadas, em que cada uma das porções é um polipeptídeo que tem uma propriedade diferente. A propriedade pode ser uma propriedade biológica, como atividade *in vitro* ou *in vivo*. A propriedade também pode ser uma propriedade física ou química simples, como ligação a uma molécula-alvo, catálise de uma reação, etc. As duas porções podem ser ligadas diretamente por uma única ligação de peptídeo ou através de um ligante de peptídeo, mas estão em quadro de leitura uma com a outra.

[00361] Essa invenção fornece uma molécula de ácido nucleico isolada que codifica a molécula de anticorpo acima, vetores e células hospedeiras da mesma. A molécula de ácido nucleico inclui, mas sem limitações, RNA, DNA genômico e cDNA.

<u>Moléculas de Anticorpo anti-CD73 Exemplificativas</u>

[00362] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma região de ligação de antígeno, *por exemplo,* uma região variável ou um fragmento de ligação de antígeno da mesma, de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou co-

mo descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00363] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos um, dois, três ou quatro regiões variáveis de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00364] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma ou duas regiões variáveis de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00365] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma ou duas regiões variáveis de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na

Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00366] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região constante de cadeia pesada de uma IgG4, *por exemplo,* uma IgG4 humana. Em outra modalidade, a IgG4 humana inclui uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Ser para Pro) na posição 228 de acordo com a numeração de Eu. Ainda em outra modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região constante de cadeia pesada de uma IgG1, *por exemplo,* uma IgG1 humana. Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Asn para Ala) na posição 297 de acordo com a numeração de Eu. Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Asp para Ala) na posição 265 de acordo com numeração de Eu, uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Pro para Ala) na posição 329 de acordo com a numeração de Eu, ou ambas. Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Leu para Ala) na posição 234 de acordo com numeração de Eu, uma substituição (*por exemplo,* uma substituição de Leu para Ala) na posição 235 de acordo com a numeração de Eu, ou ambas. Em uma modalidade, a região constante de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na Tabela 3, ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com a mesma.

[00367] Ainda em outra modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região constante de cadeia leve kappa, por exemplo,

uma região constante de cadeia leve kappa humana. Em uma modalidade, a região constante de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na Tabela 3, ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência) com a mesma.

[00368] Em outra modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região constante de cadeia pesada de uma IgG4, *por exemplo,* uma IgG4 humana e uma região constante de cadeia leve de kappa, *por exemplo,* uma região constante de cadeia leve de kappa humano, *por exemplo,* uma região constante de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na Tabela 3, ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com a mesma. Ainda em outra modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região constante de cadeia pesada de uma IgG1, *por exemplo,* uma IgG1 humana e uma região constante de cadeia leve de kappa, *por exemplo,* uma região constante de cadeia leve de kappa humano, *por exemplo,* uma região constante de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na Tabela 3, ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com a mesma. Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição na posição 297 de acordo com a numeração de Eu (*por exemplo,* uma substituição de Asn para Ala). Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição na posição 265 de acordo com a numeração de Eu, uma substituição na posição 329 de acordo com a numeração de Eu, ou ambas (*por exemplo,* uma substituição de Asp para Ala na posição 265 e/ou a substituição de Pro para Ala na posi-

ção 329). Em uma modalidade, a IgG1 humana inclui uma substituição na posição 234 de acordo com a numeração de Eu, uma substituição na posição 235 de acordo com a numeração de Eu, ou ambas (*por exemplo,* uma substituição de Leu para Ala na posição 234 e/ou a substituição de Leu para Ala na posição 235).

[00369] Em outra modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma região variável de cadeia pesada e uma região constante, uma região variável de cadeia leve e uma região constante, ou ambas, que compreendem a sequência de aminoácidos de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificada por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00370] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três regiões de determinação de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1, ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00371] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas ou três regiões de determinação de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos mostra-

da na Tabela 1, ou codificada por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1. Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco ou mais alterações, *por exemplo,* substituições de aminoácido, inserções ou deleções em relação à sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1, ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma substituição em uma cadeia pesada CDR, *por exemplo,* uma ou mais substituições em uma CDR1, CDR2 e/ou CDR3 da cadeia pesada.

[00372] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três regiões de determinação de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1, ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas.

[00373] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1, ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em algumas modalidades, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, *por exemplo,* substituições de aminoácido, inserções ou deleções, em relação às CDRs mostradas na Tabela 1, ou codificadas por uma se-

quência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1, ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em algumas modalidades, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, *por exemplo,* substituições de aminoácido, inserções ou deleções, em relação às CDRs mostradas na Tabela 1, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1.

[00374] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 1, ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1. Em algumas modalidades, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, *por exemplo,* substituições de aminoácido, inserções ou deleções, em relação às CDRs mostradas na Tabela 1, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 1.

[00375] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui todas as seis CDRs de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1, ou CDRs aproximadamente relacionadas, *por exemplo,* CDRs que são idênticas ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro

alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode incluir qualquer CDR descrita no presente documento. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma substituição em uma cadeia pesada CDR, *por exemplo,* uma ou mais substituições em uma CDR1, CDR2 e/ou CDR3 da cadeia pesada.

[00376] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com Kabat *et al*. (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de Kabat como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs de acordo com Kabat *et al*. mostrado na Tabela 1.

[00377] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com Kabat *et al*. (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de Kabat como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou

codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs de acordo com Kabat *et al*. mostrado na Tabela 1.

[00378] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com Kabat *et al*. (*por exemplo,* pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com a definição de Kabat como apresentado na Tabela 1) das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com Kabat *et al*. mostradas na Tabela 1.

[00379] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui todas as seis CDRs de acordo com Kabat *et al*. (*por exemplo,* todas as seis CDRs de acordo com a definição de Kabat como apresentado na Tabela 1) das regiões variáveis de cadeia pesada

e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a todas as seis CDRs de acordo com Kabat *et al*. mostradas na Tabela 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode incluir qualquer CDR descrita no presente documento.

[00380] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Chothia (*por exemplo,* pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de acordo com a definição de Chothia como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73; ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a um, dois ou três laços hipervariáveis de acordo com Chothia et al. mostrados na Tabela 1.

[00381] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73

inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Chothia (*por exemplo,* pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de acordo com a definição de Chothia como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entra em contato com CD73; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a um, dois ou três laços hipervariáveis de acordo com Chothia et al. mostrado na Tabela 1.

[00382] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis laços hipervariáveis (*por exemplo,* pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis laços hipervariáveis de acordo com a definição de Chothia como apresentado na Tabela 1) das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou pelo menos os aminoácidos daqueles laços hipervariáveis que entram em contato com CD73; ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a um, dois, três, quatro, cinco ou seis laços hipervariáveis de acordo com Chothia et al. mostrado na Tabela 1.

[00383] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui todos os seis laços hipervariáveis (*por exemplo,* todos os seis laços hipervariáveis de acordo com a definição de Chothia como apresentado na Tabela 1) de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou laços hipervariáveis aproximadamente relacionados, *por exemplo,* laços hipervariáveis que são idênticos ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras); ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a todos os seis laços hipervariáveis de acordo com Chothia et al. mostrado na Tabela 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode incluir qualquer laço hipervariável aqui descrito.

[00384] Ainda em outra modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis que têm as mesmas estruturas canônicas que o laço hipervariável correspondente de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398, *por exemplo,* as mesmas estruturas canônicas que pelo menos laço 1 e/ou laço 2 dos domínios variáveis de cadeia pesada e/ou leve de um anticorpo descrito no presente documento. Consultar, *por exemplo,* Chothia et al., (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799 a 817; Tomlinson et al., (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776 a 798 para descrições de estruturas canônicas de laço hipervariável. Estas estruturas podem ser determinadas por inspeção das tabelas descritas em estas referências.

[00385] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma combinação de CDRs ou laços hipervariáveis definida de acordo com o Kabat et al. e Chothia et al.

[00386] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398, de acordo com a definição de Kabat e Chothia (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de acordo com a definição de Kabat e Chothia como apresentado na Tabela 1); ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de acordo com Kabat e/ou Chothia mostrado na Tabela 1.

[00387] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398 de acordo com a definição de Kabat e Chothia (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de acordo com a definição de Kabat e Chothia como apresentado na Tabela 1); ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem

pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de acordo com Kabat e/ou Chothia mostrado na Tabela 1.

[00388] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT mostrada na Tabela 1.

[00389] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT (*por exemplo,* pelo menos uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT como apresentado na Tabela 1) de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430,

ou 398; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas ou três CDRs de acordo com a definição de IMGT mostrada na Tabela 1.

[00390] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com a definição de IMGT (*por exemplo,* pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com a definição de IMGT como apresentado na Tabela 1) das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de acordo com a definição de IMGT mostrada na Tabela 1.

[00391] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui todas as seis CDRs de acordo com a definição de IMGT (*por exemplo,* todas as seis CDRs de acordo com a definição de IMGT

como apresentado na Tabela 1) das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou uma sequência substancialmente idêntica (*por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência) com qualquer uma das sequências supracitadas; ou que tem pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, deleções ou inserções, *por exemplo,* substituições conservadoras) em relação a todas as seis CDRs de acordo com a definição de IMGT mostrada na Tabela 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode incluir qualquer CDR descrita no presente documento.

[00392] A molécula de anticorpo anti-CD73 pode conter qualquer combinação de CDRs ou laços hipervariáveis de acordo com as definições de Kabat e Chothia.

[00393] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Chothia de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00394] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Chothia de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00395] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Kabat de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00396] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de Kabat de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00397] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de IMGT de uma região variável de cadeia pesada de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00398] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis de IMGT de uma região variável de cadeia leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00399] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis laços hipervariáveis das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73.

[00400] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui todos os seis laços hipervariáveis das regiões variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, ou pelo menos os aminoácidos de tais laços hipervariáveis que entram em contato com CD73, ou pelo menos os aminoácidos daqueles laços hipervariáveis que entram em contato com CD73, ou laços hipervariáveis aproximadamente relacionados, *por exemplo,* laços hipervariáveis que são idênticos ou que têm pelo menos uma alteração de aminoácido, porém, não mais que duas, três ou quatro alterações (*por exemplo,* substituições, *por exemplo,* substituições conservadoras, deleções ou inserções).

[00401] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui pelo menos um, dois ou três laços hipervariáveis que têm as mesmas estruturas canônicas que o laço hipervariável correspondente de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo da Tabela 1, *por exemplo,* as mesmas estruturas canônicas que pelo menos o laço 1 e/ou o laço 2 dos domínios variáveis de cadeia pesada e/ou leve de um anticorpo descrito no presente documento. Consultar, *por exemplo,* Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799 a 817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776 a 798 para descrições de estruturas canônicas de laço hipervariável. Estas estruturas podem ser determinadas por inspeção das tabelas descritas em estas referências. Em uma modalidade, *por exemplo,* uma modalidade que compreende uma região variável, CDR (*por exemplo,* Chothia, Kabat ou IMGT CDR), ou outra sequência mencionada no presente documento, *por exemplo,* na Tabela 1, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica, uma molécula de anticorpo biespecífico ou é uma molécula de anticorpo que compreende um fragmento de ligação de antígeno de um anticorpo, *por exemplo,* um meio anticorpo ou fragmento de ligação de antígeno de um meio

anticorpo.

[00402] Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada ou leve ou ambas, da molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma sequência de aminoácidos, que é substancialmente idêntica a um aminoácido divulgado no presente documento, *por exemplo,* que tem pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência com uma região variável de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398; ou como descrito na Tabela 1; ou codificado por uma sequência de nucleotídeos na Tabela 1; ou que difere pelo menos 1 ou 5 resíduos, porém, menos que 40, 30, 20 ou 10 resíduos, de uma região variável de um anticorpo descrito no presente documento.

[00403] Em certas modalidades, a região variável de cadeia pesada ou leve ou ambas, da molécula de anticorpo anti-CD73 inclui uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de ácidos nucleicos descrita no presente documento ou um ácido nucleico que hibridiza a uma sequência de ácidos nucleicos descrita no presente documento (*por exemplo,* uma sequência de ácidos nucleicos como mostrado na Tabela 1) ou seu complemento, *por exemplo,* sob baixa rigorosidade, rigorosidade média ou rigorosidade alta, ou outra condição de hibridização descrita no presente documento.

[00404] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas, três ou quatro regiões de ligação de antígeno, *por exemplo,* regiões variáveis, que têm uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma, ou que difere por não mais que 1, 2, 5, 10

ou 15 resíduos de aminoácido das sequências mostradas na Tabela 1. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inclui um domínio de VH e/ou VL codificado por um ácido nucleico que tem uma sequência de nucleotídeos que codifica um anticorpo da Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica a qualquer uma das sequências de nucleotídeos (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma, ou que difere por não mais que 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos das sequências mostradas na Tabela 1).

[00405] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas ou três (*por exemplo,* todas) CDRs de uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas). Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas ou três (*por exemplo,* todas) CDRs de uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis (*por exemplo,* todas) CDRs das regiões variáveis de cadeia pesada e leve que têm uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por*

exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas).

[00406] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas ou três (*por exemplo,* todas) CDRs e/ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398, como resumido na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende pelo menos uma, duas ou três (*por exemplo,* todas) CDRs e/ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos de um anticorpo descrito no presente documento, *por exemplo,* um anticorpo escolhido a partir de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, ou 398, como resumido na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, duas, três ou mais substituições, inserções ou deleções, *por exemplo,* substituições conservadas). Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende todas as seis CDRs e/ou laços hipervariáveis descritos no presente documento, *por exemplo,* descrito na Tabela 1.

[00407] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo tem uma região variável que é idêntica em sequência, ou que difere por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos de uma região variável descrita no presente documento (*por exemplo,* uma região de FR divulgada no presente documento).

[00408] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

[00409] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 88, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 89 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50, cada uma divulgada na Tabela 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16, cada uma divulgada na Tabela 2.

[00410] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 122, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 123 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53, cada uma divulgada na Tabela 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 124, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 125 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 19, cada uma divulgada na Tabela 2.

[00411] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 126, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 89 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50, cada uma divulgada na Tabela 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 127, uma se-

quência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16, cada uma divulgada na Tabela 2.

[00412] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 128, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 129, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50, cada uma divulgada na Tabela 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 130, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 131, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16, cada uma divulgada na Tabela 2.

[00413] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 189, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 89 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de

aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50, cada uma divulgada na Tabela 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 196, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16, cada uma divulgada na Tabela 2.

[00414] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de

SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID

NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00415] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 39, uma sequência de aminoácidos de

VHCDR2 de SEQ ID NO: 40 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 73, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 74 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 82, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 74 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 138, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 139 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 147, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID

NO: 148 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 155, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 156 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 53. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 62, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 63 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 19. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 27, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 28, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 19. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 5, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO:

6 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 19. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 164, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 165 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 19.

[00416] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 35, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 70, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 81, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de

SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 135, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 145, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 153, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 59, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID

NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 25, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 1, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 161, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00417] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 41, uma sequência de aminoácidos de

VHCDR2 de SEQ ID NO: 42 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 75, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 83, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 140, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 141, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 149, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID

NO: 150 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 157, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 158, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 64, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 65 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 29, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 30 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 7, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO:

8, e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 166, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 167 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 18 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00418] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 191, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 192, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de

SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 193, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 194, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 195, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 197, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID

NO: 60 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 198, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 199, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 200, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

[00419] Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%

(por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 44, 77, 84, 142, 151 ou 159. Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 66, 31, 10 ou 168.

[00420] Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 55 ou 21.

[00421] Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 46, 79, 86, 114, 116 ou 117. Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 68, 33, 12, 115, 113 ou 112.

[00422] Em outras modalidades, os anticorpos supracitados compreendem uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com qualquer uma de SEQ ID NOs: 57 ou 23.

[00423] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma se-

quência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 44; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 77; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 84; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 142; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de

anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 151; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 159; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 55. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 66; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 21. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 31; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identi-

dade de sequência com SEQ ID NO: 21. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 10; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 21. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 168; e uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 21.

[00424] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 46; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 79; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos

cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 86; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 114; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 116; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 117; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%,

97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 57. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 68; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 23. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 33; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 23. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 12; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 23. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 115; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID

NO: 23. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 113; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 23. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 112; e uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com SEQ ID NO: 23.

[00425] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 81, 201, 37, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 201, 37, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 82, 202, 37, 208, 209 e 228, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID

NOs: 83, 203, 43, 229, 209 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 192, 201, 43, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 204 e 230, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00426] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 81, 231, 37, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 231, 37, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 82, 232, 37, 208, 209 e 228, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 83, 233, 43, 229, 209 e 207, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 192, 231, 43, 205, 206 e 207, respectivamente. Em outras moda-

lidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 234 e 230, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00427] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 235, 236, 237, 246, 15 e 247, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 238, 236, 237, 246, 15 e 247, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 239, 240, 237, 248, 18 e 249, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 241, 242, 243, 250, 18 e 247, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 244, 236, 243, 246, 15 e 247, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 245 e 251, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00428] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 252, 253, 254, 262, 263 e 264, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 255, 253, 254, 262, 263 e 264, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 155, 256, 254, 265, 266 e 267, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 257, 258, 259, 268, 266 e 264, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 260, 253, 259, 262, 263 e 264, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 261 e 269, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00429] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 287, 288, 289, 298, 49 e 299, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreen-

de uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 290, 288, 289, 298, 49 e 299, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 289, 300, 52 e 301, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 293, 294, 295, 302, 52 e 299, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 296, 288, 295, 298, 49 e 299, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 297 e 303, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00430] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 304, 305, 306, 14, 15 e 314, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 61, 305, 306, 14, 15 e 314, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2

e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 307, 308, 306, 17, 18 e 315, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 20, 18 e 314, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 312, 305, 311, 14, 15 e 314, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 313 e 316, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00431] Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 14, 15 e 328, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 320, 318, 319, 14, 15 e 328, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 321, 322, 319, 17, 18 e 329, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID

NOs: 323, 324, 325, 20, 18 e 328, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VHCDR1, uma VHCDR2, uma VHCDR3, uma VLCDR1, uma VLCDR2 e uma VLCDR3 que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 326, 318, 325, 14, 15 e 328, respectivamente. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e VL que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 327 e 330, respectivamente (ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85% (por exemplo, pelo menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, ou 100%) de identidade de sequência com a mesma).

[00432] Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo supracitadas são escolhidas a partir de um anticorpo completo, um anticorpo biespecífico, Fab, F(ab')2, Fv ou um fragmento Fv de cadeia única (scFv).

[00433] Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo anteriormente referidas compreendem uma região constante de cadeia pesada selecionada de entre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

[00434] Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo anteriormente referidas compreendem uma região constante de cadeia leve escolhida de entre as regiões constantes de cadeia leve de kappa ou lambda.

[00435] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região variável de cadeia pesada, uma região variável de cadeia leve, uma região constante de cadeia pesada e/ou uma região constante de cadeia leve divulgada na Tabela 1. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região constante de cadeia pesada e/ou uma região constante de cadeia leve divulgada na Tabela 3. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região constante de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos selecio-

nada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 92 a 103, 119 e 120. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 compreende uma região constante de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

[00436] As sequências de anticorpos anti-CD73 exemplificativas são descritas nas Tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1. As sequências de aminoácidos e nucleotídeos para anticorpos anti-CD73 exemplificativos

358		
SEQ ID NO: 1 (Combinada)	HCDR1	GGSISGRYWS
SEQ ID NO: 2 (Combinada)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinada)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR1	GRYWS
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR1	GGSISGR
SEQ ID NO: 6 (Chothia)	HCDR2	YGTGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 7 (IMGT)	HCDR1	GGSISGRY
SEQ ID NO: 8 (IMGT)	HCDR2	IYGTGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 199 (Alternativa)	HCDR1	GSISGRYWS
SEQ ID NO: 2 (Alternativa)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS-GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGTGSTNYN-PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA-VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 11	VH de DNA	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG-CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG-TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGG-CTCCATCTCCGGCCGGTACTGGTCTTGGA-TCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGA-ATGGATCGGCTACATCTACGGCACCGG-CTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAG-TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC-CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG-TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG-TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA-TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC-CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG-TGTCCTCT
SEQ ID NO: 12	Cadeia Pesada de 358.A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS-GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGTGSTNYN-PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA-VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV-DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL-GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-

		WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente.
SEQ ID NO: 13	Cadeia Pesada de DNA de 358.A	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG- CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG- TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGG- CTCCATCTCCGGCCGGTACTGGTCTTGGA- TCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGA- ATGGATCGGCTACATCTACGGCACCGG- CTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAG- TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC- CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG- TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG- TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA- TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC- CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG- TGTCCTCTGCTTCCACCAAGGG- CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG- CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG- CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT- CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC- TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC- CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG- CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG- TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC- TACACCTGTAACGTGGACCACAAG- CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG- TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG- CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT- CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT- CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC- CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA- CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA- AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG- TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA- GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC- TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC- CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG- CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA- CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA- CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG- CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA- GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG- TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC- TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA- GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA- CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC- TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC- TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG- TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG- CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC- CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG- TCTCTGGGCX$_1$X$_2$X$_3$, em que X$_1$ é A, X$_2$ é A, e X$_3$ é G; ou X$_1$ está ausente, X$_2$ está ausente, e X$_3$ está ausente.
SEQ ID NO: 112	Cadeia Pesada de 358.B	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS- GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGTGSTNYN- PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA- VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVS- SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE- FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-

		EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinada)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadeia Leve	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGT-KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS-VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadeia Leve de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-

		GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG- CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG- GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG- TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA- CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG- CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG- CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG- CGAGTGC
356		
SEQ ID NO: 25 (Combinada)	HCDR1	GGSIEGRYWS
SEQ ID NO: 26 (Combinada)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinada)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR1	GRYWS
SEQ ID NO: 26 (Kabat)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR1	GGSIEGR
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR2	YGSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 29 (IMGT)	HCDR1	GGSIEGRY
SEQ ID NO: 30 (IMGT)	HCDR2	IYGSGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 198 (Alternativa)	HCDR1	GSIEGRYWS
SEQ ID NO: 26 (Alternativa)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 31	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIE- GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYN- PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA- VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 32	VH de DNA	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG- CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG- TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGGCTC- TATCGAGGGCCGGTACTGGTCCTGGA- TCCGGCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAA- TGGATCGGCTACATCTACGGCTCCGG- CTCCACCAAGTACAACCCCAGCCTGAAG- TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC- CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG- TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG- TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA- TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC- CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG- TGTCCTCT
SEQ ID NO: 33	Cadeia Pesada de 356.A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIE- GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYN- PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA- VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVS- SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL- GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE- EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK- CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL- PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 34	Cadeia Pesada de DNA de 356.A	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG- CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG- TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGGCTC- TATCGAGGGCCGGTACTGGTCCTGGA- TCCGGCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAA- TGGATCGGCTACATCTACGGCTCCGG-

		CTCCACCAAGTACAACCCCAGCCTGAAG- TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC- CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG- TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG- TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA- TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC- CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG- TGTCCTCTGCCTCCACCAAGGG- CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG- CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG- CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT- CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC- TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC- CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG- CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG- TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC- TACACCTGTAACGTGGACCACAAG- CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG- TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG- CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT- CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT- CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC- CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA- CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA- AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG- TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA- GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC- TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC- CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG- CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA- CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA- CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG- CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA- GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG- TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC- TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA- GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA- CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC- TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC- TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG- TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG- CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC- CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG- TCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, em que X_1 é A, X_2 é A, e X_3 é G; ou X_1 está ausente, X_2 está ausente, e X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 113	Cadeia Pesada de 356.B	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIE- GRYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYN- PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA- VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVS- SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE- FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE- EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK- CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL- PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS

SEQ ID NO: 16 (Combinada)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadeia Leve	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGT-KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS-VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadeia Leve de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG-CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG-GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG-TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA-CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG-CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG-CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG-CGAGTGC
373		

SEQ ID NO: 35 (Combinada)	HCDR1	GFTFHRYAMS
SEQ ID NO: 36 (Combinada)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 36 (Kabat)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 39 (Chothia)	HCDR1	GFTFHRY
SEQ ID NO: 40 (Chothia)	HCDR2	SGSGMN
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 41 (IMGT)	HCDR1	GFTFHRYA
SEQ ID NO: 42 (IMGT)	HCDR2	ISGSGMNT
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 190 (Alternativa)	HCDR1	FTFHRYAMS
SEQ ID NO: 36 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 44	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FHRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG-MNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS-LRAEDTAVYYCARGGLYGSGSYLS-DFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 45	VH de DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCCACAGATACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCGCCATCTCCGGCTCCGG-CATGAACACCTACTACGCCGACTCCG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-CACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 46	Cadeia Pesada de 373.A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FHRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG-MNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS-LRAEDTAVYYCARGGLYGSGSYLS-DFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS-RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV-PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD-KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 47	Cadeia Pesada de DNA de 373.A	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCCACAGATACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCGCCATCTCCGGCTCCGG-CATGAACACCTACTACGCCGACTCCG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-

		CACCGTGTCCTCCGCCTCCACAAAGGG- CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG- CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG- CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT- CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC- TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC- CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG- CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG- TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC- TACACCTGTAACGTGGACCACAAG- CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG- TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG- CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT- CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT- CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC- CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA- CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA- AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG- TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA- GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC- TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC- CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG- CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA- CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA- CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG- CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA- GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG- TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC- TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA- GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA- CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC- TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC- TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG- TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG- CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC- CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG- TCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, em que X_1 é A, X_2 é A, e X_3 é G; ou X_1 está ausente, X_2 está ausente, e X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 114	Cadeia Pesada de 373.B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT- FHRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG- MNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS- LRAEDTAVYYCARGGLYGSGSYLS- DFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS- RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS- GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV- PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD- KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGG- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE- EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK- CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL- PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS

SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	VL de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadeia Leve	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKRTVAAP-SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN-FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE-QDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadeia Leve de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG-CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG-GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG-TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA-CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG-CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG-CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG-CGAGTGC
350		
SEQ ID NO: 59 (Combinada)	HCDR1	GGSIERYYWS
SEQ ID NO: 60 (Combinada)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinada)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	HCDR1	RYYWS
SEQ ID NO: 60 (Kabat)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 62 (Chothia)	HCDR1	GGSIERY
SEQ ID NO: 63 (Chothia)	HCDR2	YGRGS

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 64 (IMGT)	HCDR1	GGSIERYY
SEQ ID NO: 65 (IMGT)	HCDR2	IYGRGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 197 (Alternativa)	HCDR1	GSIERYYWS
SEQ ID NO: 60 (Alternativa)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 66	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLS-LTCTVSGGSIERYYWSWIRQPPGKGLE-WIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN-QFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQES-PYNNWFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 67	VH de DNA	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG-CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG-TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGG-CTCCATCGAGCGGTACTACTGGTCCTGGA-TCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGA-ATGGATCGGCTACATCTACGGCAGAGG-CTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAG-TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC-CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG-TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG-TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA-TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC-CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG-TGTCCTCT
SEQ ID NO: 68	Cadeia Pesada de 350.A	QVQLQESGPGLVKPSETLS-LTCTVSGGSIERYYWSWIRQPPGKGLE-WIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN-QFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQES-PYNNWFDPWGQGTLVTVSSASTKG-PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV-DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL-GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 69	Cadeia Pesada de DNA de 350.A	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGG-CCTGGTCAAGCCCTCCGAGACACTG-TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCGG-CTCCATCGAGCGGTACTACTGGTCCTGGA-TCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGA-ATGGATCGGCTACATCTACGGCAGAGG-CTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAG-TCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACAC-CTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG-TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCG-TGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAA-TCCCCTTACAACAATTGGTTCGAC-CCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG-TGTCCTCTGCCTCCACCAAGGG-CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG-CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG-CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT-CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC-TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC-CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG-CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG-

		TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC- TACACCTGTAACGTGGACCACAAG- CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG- TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG- CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT- CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT- CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC- CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA- CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA- AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG- TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA- GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC- TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC- CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG- CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA- CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA- CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG- CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA- GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG- TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC- TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA- GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA- CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC- TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC- TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG- TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG- CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC- CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG- TCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, em que X_1 é A, X_2 é A e X_3 é G; ou X_1 está ausente, X_2 está ausente e X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 115	Cadeia Pesada de 350.B	QVQLQESGPGLVKPSETLS- LTCTVSGGSIERYYWSWIRQPPGKGLE- WIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN- QFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQES- PYNNWFDPWGQGTLVTVSSASTKG- PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE- FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE- EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK- CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL- PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 331	Cadeia pesada de 350 Fab	QVQLQESGPGLVKPSETLS- LTCTVSGGSIERYYWSWIRQPPGKGLE- WIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN- QFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQES- PYNNWFDPWGQGTLVTVSSASTKG- PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGP
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinada)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW

SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadeia Leve	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGT-KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS-VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadeia Leve de DNA	GACATCCAGATGACCCAGAG-CCCCTCCTCCGTGTCCGCCTCCGTGGG-CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG-CCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGG-CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG-CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCG-CCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTG-CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG-CACCGACTTCACCCTGACCATCAG-CTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC-TACTACTGCCAGCAGGGCAACTCCTT-CCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAAG-TGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG-CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG-GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG-TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA-CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG-CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG-CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG-CGAGTGC
374		
SEQ ID NO: 70 (Combinada)	HCDR1	GFTFSYNAMS
SEQ ID NO: 71 (Combinada)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	HCDR1	YNAMS
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	HCDR1	GFTFSYN
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	HCDR2	SGTGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 75 (IMGT)	HCDR1	GFTFSYNA
SEQ ID NO: 76 (IMGT)	HCDR2	ISGTGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 191 (Alternativa)	HCDR1	FTFSYNAMS
SEQ ID NO: 71 (Alternativa)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 77	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FSYNAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG-TGGSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 78	VH de DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCTCCTACAACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGG-CGGCTCCACCTACTACGCCGACTCTG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-CACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 79	Cadeia Pesada de 374.A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FSYNAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG-TGGSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSAST-KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV-DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL-GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 80	Cadeia Pesada de DNA de 374.A	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCTCCTACAACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGG-CGGCTCCACCTACTACGCCGACTCTG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-CACCGTGTCCTCCGCCTCCACAAAGGG-CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG-CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG-CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT-CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC-

		TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC- CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG- CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG- TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC- TACACCTGTAACGTGGACCACAAG- CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG- TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG- CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT- CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT- CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC- CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA- CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA- AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG- TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA- GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC- TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC- CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG- CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA- CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA- CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG- CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA- GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG- TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC- TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA- GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA- CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC- TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC- TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG- TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG- CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC- CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG- TCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, em que X_1 é A, X_2 é A, e X_3 é G; ou X_1 está ausente, X_2 está ausente, e X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 116	Cadeia Pesada de 374.B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT- FSYNAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG- TGGSTYYADSVKGRFTIS- RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR- GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSAST- KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA- VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV- DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE- FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE- EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK- CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL- PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR- LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT- QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA

SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	VL de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadeia Leve	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKRTVAAP-SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN-FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE-QDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadeia Leve de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG-CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG-GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG-TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA-CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG-CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG-CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG-CGAGTGC
379		
SEQ ID NO: 81 (Combinada)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 71 (Combinada)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	HCDR2	SGTGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 76 (IMGT)	HCDR2	ISGTGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS

SEQ ID NO: 71 (Alternativa)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 84	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG-TGGSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 85	VH de DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCTCCAGATACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGG-CGGCTCCACCTACTACGCCGACTCTG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-CACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 86	Cadeia Pesada de 379.A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG-TGGSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSAST-KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV-DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL-GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 87	Cadeia Pesada de DNA de 379.A	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG-GACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGA-GACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCAC-CTTCTCCAGATACGCCATGTCCTGGG-TCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGA-GTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGG-CGGCTCCACCTACTACGCCGACTCTG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGA-CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA-TGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG-CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTG-TACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTT-CGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGT-CACCGTGTCCTCCGCCTCCACAAAGGG-CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG-CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG-CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT-CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC-TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC-CTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGG-CCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG-TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC-TACACCTGTAACGTGGACCACAAG-CCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGG-TGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTG-CCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTT-

		CCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTT-CCCTCCAAAGCCCAAGGACAC-CCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA-CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGA-AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG-TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA-GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC-TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC-CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG-CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA-CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA-CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG-CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA-GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG-TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC-TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGA-GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA-CAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC-TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC-TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG-TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG-CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC-CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG-TCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, em que X_1 é A, X_2 é A, e X_3 é G; ou X_1 está ausente, X_2 está ausente, e X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 117	Cadeia Pesada de 379.B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISG-TGGSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSAST-KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV-DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE-FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL-PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR-LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT-QKSLSLSLGX, em que X é K ou ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	VL de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-

		CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadeia Leve	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKRTVAAP-SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN-FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE-QDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadeia Leve de DNA	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG-CCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCCAG-TCCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTATCA-GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTG-CTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCAC-CGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGA-CCATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGACTT-CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAACG-CCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC-CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCG-CTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC-CCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAC-CGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAAC-TTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTG-GAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG-CAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAG-GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG-TCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA-CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTG-CGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG-CCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG-CGAGTGC
376		
SEQ ID NO: 135 (Combinada)	HCDR1	GFTFRSYAMS
SEQ ID NO: 136 (Combinada)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 136 (Kabat)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 138 (Chothia)	HCDR1	GFTFRSY
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR2	TGSGGL
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 140 (IMGT)	HCDR1	GFTFRSYA
SEQ ID NO: 141 (IMGT)	HCDR2	ITGSGGLT
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 193 (Alternativa)	HCDR1	FTFRSYAMS
SEQ ID NO: 136 (Alternativa)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 142	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FRSYAMSWVR-QAPGKGLEWVSAITGSGGLTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 143	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA-

		GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA-GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC-CTTTCGTAGCTATGCCATGAGCTGGG-TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA-GTGGGTCTCAGCTATTACGGGAAGTGG-TGGTTTGACATACTACGCAGACTCCG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA-CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA-TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG-CGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG-TACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTT-CGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGT-CACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de DNA	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAG-CCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG-TGTTGGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG-CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT-CATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCAC-TGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAG-TGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC-CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG-CAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATG-CCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGAC-CAAGGTTGAGATCAAA
377		
SEQ ID NO: 145 (Combinada)	HCDR1	GFTFKSYAMS
SEQ ID NO: 146 (Combinada)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR1	GFTFKSY
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR2	SGSGSY
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 149 (IMGT)	HCDR1	GFTFKSYA
SEQ ID NO: 150 (IMGT)	HCDR2	ISGSGSYT
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 194 (Alternativa)	HCDR1	FTFKSYAMS
SEQ ID NO: 146 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 151	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF-KSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS-GSGSYTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-

		GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 152	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA-GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA-GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC-CTTTAAGAGCTATGCCATGAGTTGGG-TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA-GTGGGTCTCAGCTATTAGTGGAAGTGGTT-CGTATACATACTACGCAGACTCCG-TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA-CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA-TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG-CGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG-TACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTT-CGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGT-CACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de DNA	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCAC-CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAG-CCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG-TGTTGGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG-CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT-CATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCAC-TGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAG-TGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC-CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG-CAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATG-CCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGAC-CAAGGTTGAGATCAAA
930		
SEQ ID NO: 153 (Combinada)	HCDR1	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO: 154 (Combinada)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 156 (Chothia)	HCDR2	SGSGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 157 (IMGT)	HCDR1	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 158 (IMGT)	HCDR2	ISGSGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 195 (Alternativa)	HCDR1	FTFSSYAMS
SEQ ID NO: 154 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS-

		GSGGSTYYADSVKGRFTIS- RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR- GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 160	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA- GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA- GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC- CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG- TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA- GTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGG- TGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG- TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA- CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA- TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG- CGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG- TACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTT- CGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGT- CACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS- QSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA- TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA- VYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de DNA	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCAC- CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAG- CCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG- TGTTGGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG- CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT- CATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCAC- TGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAG- TGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC- CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG- CAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATG- CCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGAC- CAAGGTTGAGATCAAA
918		
SEQ ID NO: 161 (Combinada)	HCDR1	GGSISSYYWS
SEQ ID NO: 162 (Combinada)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinada)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR1	SYYWS
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR1	GGSISSY
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR2	YSSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 166 (IMGT)	HCDR1	GGSISSYY
SEQ ID NO: 167 (IMGT)	HCDR2	IYSSGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 200 (Alternativa)	HCDR1	GSISSYYWS
SEQ ID NO: 162 (Alternativa)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP

SEQ ID NO: 168	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS-SYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSSGSTNYN-PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA-VYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 169	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAG-GACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG-TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGG-CTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGA-TCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGA-GTGGATTGGGTATATCTATAGTAGTGGGA-GCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAG-TCGAGTCACCATATCAGTAGACACG-TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAG-TTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTG-TACTACTGCGCCAGAGAATCTCAGGAGAG-TCCATACAACAATTGGTTCGACCCATGGG-GACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinada)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 170	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTT-CCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT-CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTA-TTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCA-GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG-CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTG-CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG-CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT-CACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA-TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAAA-CAGTTTCCCTAGGACTTTTGGCGGAGGGA-CCAAGGTTGAGATCAAA
363		
SEQ ID NO: 81 (Combinada)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 201 (Combinada)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY
SEQ ID NO: 202 (Chothia)	HCDR2	SGTGIS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 203 (IMGT)	HCDR2	ISGTGIST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS
SEQ ID NO: 201 (Alternativa)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL

SEQ ID NO: 204	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGTGIS-TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA-EDTAVYYCARGGLYGSGSYLSDFDLWGRG-TLVTVSS
SEQ ID NO: 205 (Combinada)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Combinada)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Combinada)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Kabat)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	LCDR1	SQSISSW
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR3	SNTFY
SEQ ID NO: 229 (IMGT)	LCDR1	QSISSW
SEQ ID NO: 209 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 207 (IMGT)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Alternativa)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Alternativa)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Alternativa)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS-RFSGSGSGTEFTLTISSLQP-DDFATYYCQQSNTFYTFGGGTKVEIK
366		
SEQ ID NO: 81 (Combinada)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 231 (Combinada)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 231 (Kabat)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY
SEQ ID NO: 232 (Chothia)	HCDR2	SGTGLS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 233 (IMGT)	HCDR2	ISGTGLST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS
SEQ ID NO: 231 (Alternativa)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 234	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG-TGLSTYYADSVKGRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGLYGSGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 205 (Combinada)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Combinada)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Combinada)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Kabat)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	LCDR1	SQSISSW
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR3	SNTFY
SEQ ID NO: 229 (IMGT)	LCDR1	QSISSW
SEQ ID NO: 209 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 207 (IMGT)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Alternativa)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Alternativa)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Alternativa)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS-RFSGSGSGTEFTLTISSLQP-

		DDFATYYCQQSNTFYTFGGGTKVEIK
407		
SEQ ID NO: 235 (Combinada)	HCDR1	GYTFTYYWMH
SEQ ID NO: 236 (Combinada)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 237 (Combinada)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR1	YYWMH
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 239 (Chothia)	HCDR1	GYTFTYY
SEQ ID NO: 240 (Chothia)	HCDR2	NPNSGS
SEQ ID NO: 237 (Chothia)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 241 (IMGT)	HCDR1	GYTFTYYW
SEQ ID NO: 242 (IMGT)	HCDR2	INPNSGST
SEQ ID NO: 243 (IMGT)	HCDR3	ARDTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 244 (Alternativa)	HCDR1	YTFTYYWMH
SEQ ID NO: 236 (Alternativa)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 243 (Alternativa)	HCDR3	ARDTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 245	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT-FTYYWMHWVRQAPGQGLEWMGSINPNS-GSTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR-LRSDDTAVYYCARDTGGDKSPLTYYYYG-MDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 246 (Combinada)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 247 (Combinada)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 248 (Chothia)	LCDR1	SQGISRW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 249 (Chothia)	LCDR3	AIALPPF
SEQ ID NO: 250 (IMGT)	LCDR1	QGISRW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 247 (IMGT)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 246 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 247 (Alternativa)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 251	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISR-WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQAIALPPFTFGGGTKVEIK
893		
SEQ ID NO: 252 (Combinada)	HCDR1	GFTFSSYWMS
SEQ ID NO: 253 (Combinada)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 254 (Combinada)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR1	SYWMS
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 256 (Chothia)	HCDR2	KQDGSE
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 257 (IMGT)	HCDR1	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 258 (IMGT)	HCDR2	IKQDGSEK
SEQ ID NO: 259 (IMGT)	HCDR3	ARAPEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 260 (Alternativa)	HCDR1	FTFSSYWMS
SEQ ID NO: 253 (Alternativa)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 259 (Alternativa)	HCDR3	ARAPEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 261	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT-FSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD-GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS-LRAEDTAVYYCARAPEYYSTTTRLYYYYG-MDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 262 (Combinada)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA

SEQ ID NO: 263 (Combinada)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Combinada)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 262 (Kabat)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Kabat)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR1	SQSVLYSSNNKNY
SEQ ID NO: 266 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 267 (Chothia)	LCDR3	YDAHPF
SEQ ID NO: 268 (IMGT)	LCDR1	QSVLYSSNNKNY
SEQ ID NO: 266 (IMGT)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 264 (IMGT)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 262 (Alternativa)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
SEQ ID NO: 263 (Alternativa)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Alternativa)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 269	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN-CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQK-PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG-TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDAHPFTF-GGGTKVEIK
939		
SEQ ID NO: 287 (Combinada)	HCDR1	GGTFSSYAIS
SEQ ID NO: 288 (Combinada)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 289 (Combinada)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAIS
SEQ ID NO: 288 (Kabat)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 289 (Kabat)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 291 (Chothia)	HCDR1	GGTFSSY
SEQ ID NO: 292 (Chothia)	HCDR2	IPIFGT
SEQ ID NO: 289 (Chothia)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 293 (IMGT)	HCDR1	GGTFSSYA
SEQ ID NO: 294 (IMGT)	HCDR2	IIPIFGTA
SEQ ID NO: 295 (IMGT)	HCDR3	ARHYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 296 (Alternativa)	HCDR1	GTFSSYAIS
SEQ ID NO: 288 (Alternativa)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 295 (Alternativa)	HCDR3	ARHYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 297	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT-FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG-TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR-SEDTA-VYYCARHYYDYWSGYYTNTGIYWGQG-TLVTVSS
SEQ ID NO: 298 (Combinada)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 299 (Combinada)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 298 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 299 (Kabat)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR1	SQSVSSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	SGALPI
SEQ ID NO: 302 (IMGT)	LCDR1	QSVSSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 299 (IMGT)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 298 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 299 (Alternativa)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 303	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS-QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA-TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA-VYYCQQSGALPITFGGGTKVEIK
430		
SEQ ID NO: 304 (Combinada)	HCDR1	GGSFLRYYWS
SEQ ID NO: 305 (Combinada)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS

SEQ ID NO: 306 (Combinada)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	HCDR1	RYYWS
SEQ ID NO: 305 (Kabat)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 306 (Kabat)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 307 (Chothia)	HCDR1	GGSFLRY
SEQ ID NO: 308 (Chothia)	HCDR2	DHSGS
SEQ ID NO: 306 (Chothia)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 309 (IMGT)	HCDR1	GGSFLRYY
SEQ ID NO: 310 (IMGT)	HCDR2	IDHSGST
SEQ ID NO: 311 (IMGT)	HCDR3	ARGQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 312 (Alternativa)	HCDR1	GSFLRYYWS
SEQ ID NO: 305 (Alternativa)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 311 (Alternativa)	HCDR3	ARGQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 313	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFL-RYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYN-PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA-VYYCARGQNYYGSGSADGFDPWGQG-TLVTVSS
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Combinada)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Kabat)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	LCDR3	ANSFPP
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 314 (IMGT)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Alternativa)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 316	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIK
398		
SEQ ID NO: 317 (Combinada)	HCDR1	GGSFSGYYWS
SEQ ID NO: 318 (Combinada)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 319 (Combinada)	HCDR3	PLYDAYLDV
SEQ ID NO: 320 (Kabat)	HCDR1	GYYWS
SEQ ID NO: 318 (Kabat)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 319 (Kabat)	HCDR3	PLYDAYLDV
SEQ ID NO: 321 (Chothia)	HCDR1	GGSFSGY
SEQ ID NO: 322 (Chothia)	HCDR2	DASGS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	HCDR3	PLYDAYLDV
SEQ ID NO: 323 (IMGT)	HCDR1	GGSFSGYY
SEQ ID NO: 324 (IMGT)	HCDR2	IDASGST
SEQ ID NO: 325 (IMGT)	HCDR3	ARPLYDAYLDV
SEQ ID NO: 326 (Alternativa)	HCDR1	GSFSGYYWS
SEQ ID NO: 318 (Alternativa)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 325 (Alternativa)	HCDR3	ARPLYDAYLDV
SEQ ID NO: 327	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGS-FSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDAS-GSTRYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL-KLSSVTAADTAVYYCARPLYDAYLDVWGQG-TMVTVSS
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 328 (Combinada)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS

SEQ ID NO: 328 (Kabat)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 329 (Chothia)	LCDR3	APIYPI
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 328 (IMGT)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 328 (Alternativa)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 330	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIS-SWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS-RFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQAPIYPITFGGGTKVEIK

Tabela 2. Sequências de consenso de CDR para anticorpos anti-CD73 exemplificativos

Linhagem 3		
SEQ ID NO: 126 (Combinada)	HCDR1	GFTFX$_1$X$_2$X$_3$AMS, em que X$_1$ é H, S, R ou K; X$_2$ é R, Y ou S; e X$_3$ é Y ou N
SEQ ID NO: 89 (Combinada)	HCDR2	X$_1$IX$_2$GX$_3$GX$_4$X$_5$TYYADSVKG, em que X$_1$ é A ou S; X$_2$ é S ou T; X$_3$ é S ou T; X$_4$ é M, G ou S; e X$_5$ é N, S, L ou Y
SEQ ID NO: 37 (Combinada)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Combinada)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinada)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinada)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 88 (Kabat)	HCDR1	X$_1$X$_2$AMS, em que X$_1$ é R, Y ou S; e X$_2$ é Y ou N
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR2	X$_1$IX$_2$GX$_3$GX$_4$X$_5$TYYADSVKG, em que X$_1$ é A ou S; X$_2$ é S ou T; X$_3$ é S ou T; X$_4$ é M, G ou S; e X$_5$ é N, S, L ou Y
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	HCDR1	GFTFX$_1$X$_2$X$_3$, em que X$_1$ é H, S, R ou K; X$_2$ é R, Y ou S; e X$_3$ é Y ou N
SEQ ID NO: 123 (Chothia)	HCDR2	X$_1$GX$_2$GX$_3$X$_4$, em que X$_1$ é S ou T; X$_2$ é S ou T; X$_3$ é M, G ou S; e X$_4$ é N, S, L ou Y
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 128 (IMGT)	HCDR1	GFTFX$_1$X$_2$X$_3$A, em que X$_1$ é H, S, R ou K; X$_2$ é R, Y ou S; e X$_3$ é Y ou N

SEQ ID NO: 129 (IMGT)	HCDR2	IX$_1$GX$_2$GX$_3$X$_4$T, em que X$_1$ é S ou T; X$_2$ é S ou T; X$_3$ é M, G ou S; e X$_4$ é N, S, L ou Y
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 189 (Alternativa)	HCDR1	FTFX$_1$X$_2$X$_3$AMS, em que X$_1$ é H, S, R ou K; X$_2$ é R, Y ou S; e X$_3$ é Y ou N
SEQ ID NO: 89 (Alternativa)	HCDR2	X$_1$IX$_2$GX$_3$GX$_4$X$_5$TYYADSVKG, em que X$_1$ é A ou S; X$_2$ é S ou T; X$_3$ é S ou T; X$_4$ é M, G ou S; e X$_5$ é N, S, L ou Y
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
Linhagem 1		
SEQ ID NO: 127 (Combinada)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$YWS, em que X$_1$ é E ou S; X$_2$ é R, G ou S; e X$_3$ é Y ou R
SEQ ID NO: 91 (Combinada)	HCDR2	YIYX$_1$X$_2$GSTX$_3$YNPSLKS, em que X$_1$ é G ou S; X$_2$ é R, S ou T; e X$_3$ é N ou K
SEQ ID NO: 3 (Combinada)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Combinada)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinada)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinada)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR1	X$_1$X$_2$YWS, em que X$_1$ é R, G ou S; e X$_2$ é Y ou R
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR2	YIYX$_1$X$_2$GSTX$_3$YNPSLKS, em que X$_1$ é G ou S; X$_2$ é R, S ou T; e X$_3$ é N ou K
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$, em que X$_1$ é E ou S; X$_2$ é R, G ou S; e X$_3$ é Y ou R
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR2	YX$_1$X$_2$GS, em que X$_1$ é G ou S; e X$_2$ é R, S ou T
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 130 (IMGT)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$Y, em que X$_1$ é E ou S; X$_2$ é R, G ou S; e X$_3$ é Y ou R
SEQ ID NO: 131 (IMGT)	HCDR2	IYX$_1$X$_2$GST, em que X$_1$ é G ou S; e X$_2$ é R, S ou T
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT

SEQ ID NO: 196 (Alternativa)	HCDR1	GSIX$_1$X$_2$X3YWS, em que X$_1$ é E ou S; X$_2$ é R, G ou S; e X$_3$ é Y ou R
SEQ ID NO: 91 (Alternativa)	HCDR2	YIYX$_1$X$_2$GSTX$_3$YNPSLKS, em que X$_1$ é G ou S; X$_2$ é R, S ou T; e X$_3$ é N ou K
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT

Tabela 26. Sequências de anticorpos anti-CD73 de linha germinativa correspondentes

Anticorpo	linha germinativa de VH	linha germinativa de VL
918	VH4-59	VK1-12
350	VH4-59	VK1-12
356	VH4-59	VK1-12
358	VH4-59	VK1-12
930	VH3-23	VK3-15
373	VH3-23	VK3-15
374	VH3-23	VK3-15
376	VH3-23	VK3-15
377	VH3-23	VK3-15
379	VH3-23	VK3-15
363	VH3-23	VK1-05
366	VH3-23	VK1-05
407	VH1-02	VK1-12
893	VH3-07	VK4-01
939	VH1-69	VK3-15
430	VH4-34	VK1-12
398	VH4-34	VK1-12

Tabela 3. Sequências de aminoácidos de região constante de cadeias pesadas de IgG humana e cadeia leve kappa humana

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
92	IgG4 (S228P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL- TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD- KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE- PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN- GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA- LHNHYTQKSLSLSLGK
93	IgG4 (S228P) desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL- TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD- KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE- PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN- GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA- LHNHYTQKSLSLSLG
94	IgG4 (S228P/L235E)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL- TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD- KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE- PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN- GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA- LHNHYTQKSLSLSLGK

95	IgG4 (S228P/L235E) desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD-KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSLG
119	IgG1 tipo selvagem	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK-KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
120	IgG1 tipo selvagem desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK-KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPG
96	IgG1 tipo selvagem	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
97	IgG1 tipo selvagem desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPG
98	IgG1 (N297A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
99	IgG1 (N297A) desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPG
100	IgG1 (D265A/P329A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS-RTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
101	IgG1 (D265A/P329A) desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD-KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS-RTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPG
102	IgG1 (L234A/L235A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-

		TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD- KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE- PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN- GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA- LHNHYTQKSLSLSPGK
103	IgG1 (L234A/L235A) desprovida de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL- TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD- KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV- DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE- PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN- GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA- LHNHYTQKSLSLSPG
104	Região constante de kappa humano	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL- QSGNSQESVTEQDSKDSTYS- LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabela 4. Sequências de CD73 exemplificativas

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
105	CD73 humano (Q6NZX3)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSK- CVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE- VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKG- PLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITAL- QPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNT- FLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKI- EFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQEL- GKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCI- LNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKA- FEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRV- PSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN- VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ
106	isoforma de CD73 humano (P21589-1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSK- CVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE- VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKG- PLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITAL- QPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNT- FLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKI- EFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQEL- GKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCI- LNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKA- FEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRV- PSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN- VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ
107	isoforma de CD73 humano (P21589-2)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSK- CVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE- VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKG- PLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITAL- QPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNT- FLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKI- EFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQEL- GKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCI- LNGGGIRSPIDERNNGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLK- MDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISK- MKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ
108	fragmento de CD73 (faixa de resíduo de 158 a 172 de SEQ ID NO: 105)	YLPYKVLPVGDEVVG
109	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 206 a 215 de SEQ ID NO: 105)	KLKTLNVNKI
110	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 368 a 387 de SEQ ID NO: 105)	MINNNLRHADETFWNHVSMC
121	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 368 a 387 de SEQ ID NO: 106)	MINNNLRHTDEMFWNHVSMC
111	fragmento de CD73	YQGTIWFTVYKGAEVAHF

	(faixa de resíduo 87 a 104 de SEQ ID NO: 105)	
118	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 297 a 309 de SEQ ID NO: 105)	RGNVISSHGNPIL
134	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 27 a 547 de SEQ ID NO: 105)	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRA-EPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMAL-GNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVL-PVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVN-KIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEV-PAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGN-PILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFREC-NMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNG-TITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGI-HVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPN-FLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIK
171	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 27 a 547 de SEQ ID NO: 105) fundido a uma etiqueta 6-His C-terminal (SEQ ID NO: 922)	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRA-EPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMAL-GNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVL-PVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVN-KIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEV-PAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGN-PILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFREC-NMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNG-TITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGI-HVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPN-FLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHH-HHH
332	fragmento de CD73 (faixa de resíduo 27 a 547 de SEQ ID NO: 105) fundido a uma etiqueta 6-His C-terminal (SEQ ID NO: 922), incluindo um peptídeo de sinal	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSK-CVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE-VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKG-PLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITAL-QPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNT-FLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKI-EFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQEL-GKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCI-LNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKA-FEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRV-PSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN-VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH

[00437] Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo supracitadas são capazes de se ligar a CD73 humano com uma constante de dissociação (K_D) de menos de cerca de 1 x 10^{-4} M, 1 x 10^{-5} M, 1 x 10^{-6} M, 1 x 10^{-7} M, 1 x 10^{-8} M, 1 x 10^{-9} M, *por exemplo,* como medido por Biacore, Octet, citometria de fluxo ou ELISA.

[00438] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo se liga a um CD73 de mamífero, *por exemplo,* humano ou cinomolgo. Por exemplo, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo, *por exemplo,* epítopo linear ou conformacional, (*por exemplo,* um epítopo como descrito no presente documento), em CD73. Em certos aspectos, é vantajoso identificar um anticorpo que se liga com alta afinidade aos homólogos humanos e cinomolgos de uma proteína de interesse. A reatividade cruzada desejável permite que o mesmo anticorpo (ou dois anti-

corpos com as mesmas CDRs ou regiões variáveis) sejam testados em um modelo animal e, então, administrado a pacientes humanos como um agente terapêutico.

[00439] Em algumas modalidades, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo isolada que compete pela ligação ao CD73 humano com as moléculas de anticorpo supracitadas anti-CD73.

[00440] Em algumas modalidades, é divulgada no presente documento uma molécula de anticorpo isolada que se liga ao mesmo epítopo que, substancialmente o mesmo epítopo que, um epítopo que se sobrepõe a, ou um epítopo que se sobrepõe substancialmente ao epítopo das moléculas de anticorpo supracitadas anti-CD73.

[00441] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo se liga ao domínio N-terminal de CD73 humano. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo se liga ao laço A e/ou laço B de CD73 humano. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo, quando ligada ao CD73 humano, induz uma troca conformacional no laço C de CD73 humano.

[00442] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a troca de hidrogênio-deutério é reduzida por pelo

menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, ou 90%.

[00443] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 106 quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 106, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio.

[00444] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução maior na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 é pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 1,6 vez, 1,7 vez, 1,8 vez, 1,9 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes ou 4 vezes da redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00445] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 106, leva a uma redução maior na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387

de SEQ ID NO: 106 que nos resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 106, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00446] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada ao CD73 humano, reduz a troca de hidrogênio-deutério no laço C de CD73 humano a uma extensão maior que no laço A, laço B ou laço D de CD73 humano, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a redução na troca de hidrogênio-deutério no laço C de CD73 humano é pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 1,6 vez, 1,7 vez, 1,8 vez, 1,9 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes ou 4 vezes da redução em troca de hidrogênio-deutério no laço A, laço B ou laço D de CD73 humano.

[00447] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os

dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 é pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 1,6 vez, 1,7 vez, 1,8 vez, 1,9 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes ou 4 vezes da redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00448] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 106, reduz a troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 106 a uma extensão maior que nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 106, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00449] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada ao CD73 humano, reduz a troca de hidrogênio-deutério no laço A de CD73 humano a uma extensão maior que no laço B, laço C ou laço D de CD73 humano, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a redução na troca de hidrogênio-deutério no laço A de CD73 humano é pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 1,6 vez, 1,7 vez, 1,8 vez, 1,9 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes ou 4 vezes da redução em troca de hidrogênio-deutério no laço B, laço C ou laço D de CD73 humano.

[00450] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15. Em algumas modalidades, a redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105 é pelo menos 1,2 vez, 1,3 vez, 1,4 vez, 1,5 vez, 1,6 vez, 1,7 vez, 1,8 vez, 1,9 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes ou 4 vezes da redução na troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105.

[00451] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduz a troca de hidrogênio-deutério nos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 106 a uma extensão maior que nos resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 ou resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 106, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00452] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-

CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), é capaz de reduzir a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de CD73 humano, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste em resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15.

[00453] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 106, é capaz de reduzir a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de CD73 humano, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste em resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 106, em que a região que tem a maior redução dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 106, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente.

[00454] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID

NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15.

[00455] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), leva a uma redução na troca de hidrogênio-deutério menor que, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzido por 1 minuto em troca a pH 7,5 e temperatura ambiente, por exemplo, o método usado para as Figuras 14 e 15. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 14 e 15.

[00456] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho, por exemplo, quando testado com o uso de um método descrito no presente docu-

mento, por exemplo, o método usado para as Figuras 17A e 17B.

[00457] Em algumas modalidades, é divulgada no presente documento uma composição que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se liga ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo ao CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, quando testado com o uso de um método descrito no presente documento, por exemplo, o método usado para as Figuras 17A, 17B, 18A e 18B. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 17A, 17B, 18A e 18B.

[00458] Em algumas modalidades, é divulgada no presente documento uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, cada monômero compreendendo a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, cada monômero que con-

siste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), em que quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73, por exemplo, quando medido com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho e o valor de porcentagem é obtido determinando-se a quantidade das moléculas de anticorpo no complexo em relação à quantidade total das moléculas de ligação de anticorpo ao CD73 (excluindo moléculas de anticorpo não ligadas), por exemplo, quando testado com o uso de um método descrito no presente documento, por exemplo, o método usado para as Figuras 17A, 17B, 18A e 18B. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 17A, 17B, 18A e 18B.

[00459] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, mediante a ligação ao CD73 humano, não leva à oligomerização de CD73 humano.

[00460] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo preferencialmente se liga a uma conformação aberta, por exemplo, uma conformação cataliticamente inativa, de CD73 em relação a uma conformação fechada, por exemplo, uma conformação cataliticamente ativa, de CD73, por exemplo, não se liga ou se liga à conformação fechada, por exemplo, a conformação cataliticamente ativa, de CD73 com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior a quando a molécula de anticorpo se liga à conformação aberta, por exemplo, a conformação cataliticamente inativa, de CD73.

[00461] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-

CD73 previne ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa a uma conformação fechada cataliticamente ativa. Em algumas modalidades, a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa a uma conformação fechada cataliticamente ativa é reduzida por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes, comparado com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

[00462] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um resíduo dentro de resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um resíduo dentro de resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um resíduo dentro de resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um resíduo dentro de resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um resíduo dentro de resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 106.

[00463] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 inibe ou reduz a atividade enzimática de CD73 (por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana), por exemplo, conversão mediada por CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina, por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, um ensaio de fosfato de verde malaquita (MG) ou um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado, por exemplo, o método usado nas Figuras. 2B,

3A, 3B, 3C, 4, 5, 6, 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 9A, 9B, 10, 11A, 11B ou 13. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 2B, 3A, 3B, 3C, 4, 5, 6, 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 9A, 9B, 10, 11A, 11B e 13. Em algumas modalidades, a atividade enzimática de CD73 (por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana) é reduzida por pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 99%.

[00464] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 aumenta a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP), por exemplo, como medido por um método descrito no presente documento, por exemplo, um ensaio de proliferação celular de CellTrace Violet (CTV), por exemplo, o método usado nas Figuras 12A ou 12B. Os dados representativos são mostrados nas Figuras 12A e 12B. Em algumas modalidades, a célula T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, célula T CD4+, a proliferação é aumentada por pelo menos 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes ou 10 vezes.

[00465] Em outro aspecto, a invenção fornece um ácido nucleico isolado que codifica qualquer uma das moléculas de anticorpo supracitadas, vetores e células hospedeiras das mesmas. A molécula de ácido nucleico inclui, mas sem limitações, RNA, DNA genômico e cDNA.

[00466] Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado codifica a região variável de cadeia pesada de anticorpo, região variável de cadeia leve, cadeia pesada e/ou cadeia leve de qualquer uma das moléculas de anticorpo supracitadas.

[00467] Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado codifica uma região variável de cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, ou 169, ou uma sequência de nucleotídeos que

tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, ou 169.

[00468] Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado codifica uma cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, ou 13, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, ou 13.

[00469] Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado codifica uma região variável de cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170.

[00470] Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado codifica uma cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 58 ou 24, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 58 ou 24.

Composições Farmacêuticas e Kits

[00471] Em alguns aspectos, essa divulgação fornece composições, *por exemplo,* composições farmaceuticamente aceitáveis, que incluem uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento, formuladas junto com um carreador farmaceuticamente aceitável. Como usado aqui, "transportador farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer um dos e todos os solventes, meios de dispersão, agentes isotônicos ou de retardamento da absorção e similares que sejam fisiologicamente compatíveis. O carreador pode ser adequado para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral,

retal, espinhal ou epidérmica (*por exemplo,* por injeção ou infusão).

[00472] As composições apresentadas no presente documento podem estar em uma variedade de formas. Essas incluem, por exemplo, formas de dosagem líquida, semissólida e sólida, como soluções líquidas (*por exemplo,* soluções injetáveis e infusíveis), dispersões ou suspensões, lipossomos e supositórios. Uma forma adequada depende do modo pretendido de administração e aplicação terapêutica. As composições adequadas típicas são na forma de soluções injetáveis ou infusíveis. Um modo adequado de administração é parenteral (*por exemplo,* intravenoso, subcutâneo, intraperitoneal, intramuscular). Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada por infusão ou injeção intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo é administrado por injeção intramuscular ou subcutânea.

[00473] As frases "administração parenteral" e "administrado parenteralmente" como usadas aqui significam modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, usualmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal, epidural e intrasternal.

[00474] As composições terapêuticas devem tipicamente ser estéreis e estáveis sob as condições de fabricação e armazenamento. A composição pode ser formulada como uma solução, microemulsão, dispersão, lipossomo ou outra estrutura ordenada adequada para elevada concentração de anticorpo. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto ativo (isto é, anticorpo ou porção de anticorpo) na quantidade necessária em um solvente adequado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, como necessário, seguido pela esterilização filtrada. Geralmen-

te, as dispersões são preparadas por incorporação do composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes requeridos daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação preferenciais são secagem em vácuo e liofilização que origina um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional a partir de uma sua solução previamente esterilizada por filtração. A fluidez apropriada de uma solução pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho requerido de partículas no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A absorção prolongada de composições injetáveis pode ser provocada por inclusão na composição de um agente que retarda a absorção, por exemplo, sais de monoestearato e gelatina.

[00475] As moléculas de anticorpo podem ser administradas por uma variedade de métodos. Vários são conhecidos na especialidade, e para muitas aplicações terapêuticas, uma/um via/modo adequado de administração é injeção ou infusão intravenosa. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo podem ser administradas por infusão intravenosa a uma taxa de mais de 20 mg/min, *por exemplo,* 20 a 40 mg/min. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo podem ser administradas por infusão intravenosa a uma taxa maior ou igual a 40 mg/min para alcançar uma dose de cerca de 35 a 440 mg/m^2, cerca de 70 a 310 mg/m^2 ou cerca de 110 a 130 mg/m^2. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo podem ser administradas por infusão intravenosa a uma taxa menor que 10mg/min, por exemplo, menor ou igual a 5 mg/min para alcançar uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m^2, cerca de 5 a 50 mg/m^2, cerca de 7 a 25 mg/m^2 ou cerca de 10 mg/m^2. Como será observado pelo técnico perito, a via e/ou modo de administração irá variar dependendo dos resultados desejados. Em certas modalida-

des, o composto ativo pode ser preparado com um transportador que protegerá o composto contra liberação rápida, tal como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes, pensos transdérmicos e sistemas de administração microencapsulados. Podem ser usados polímeros biocompatíveis, biodegradáveis, tais como acetato de etileno vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido poliláctico. Muitos métodos para a preparação de tais formulações estão patenteados ou são geralmente conhecidos dos peritos na técnica. Ver, por exemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, 1978.

[00476] Em certas modalidades, uma molécula de anticorpo pode ser oralmente administrada, por exemplo, com um diluente inerte ou um transportador comestível assimilável. A molécula de anticorpo (e outros ingredientes, se for desejado) também pode ser envolvida em uma cápsula de gelatina de invólucro rígida ou macia, comprimidas em tabletes ou incorporadas diretamente na dieta do indivíduo. Para a administração terapêutica oral, a molécula de anticorpo pode ser incorporada com excipientes e usada na forma de tabletes digeríveis, tabletes bucais, drágeas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas e similares. Para administrar uma molécula de anticorpo por outra administração diferente da administração parenteral, pode ser necessário revestir o composto com, ou coadministrar o composto com, um material para prevenir sua inativação. As composições terapêuticas podem ser também administradas com dispositivos médicos conhecidos na técnica.

[00477] Os regimes de dosagem são ajustados para fornecer a resposta desejada (*por exemplo,* uma resposta terapêutica). Por exemplo, um único *bolus* pode ser administrado, várias doses divididas podem ser administradas ao longo do tempo ou a dose pode ser proporcio-

nalmente reduzida ou aumentada como indicado pelas exigências da situação terapêutica. É especialmente vantajoso formular composições parentéricas em forma unitária de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma unitária de dosagem, como usado aqui, se relaciona com unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos a serem tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o transportador farmacêutico requerido. O relatório descritivo para as formas de unidade de dosagem são ditadas por e diretamente dependentes (a) das características exclusivas do composto ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) as limitações inerentes na especialidade de formação de composto de tal composto ativo para o tratamento de sensibilidade em indivíduos.

[00478] Em algumas modalidades, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada por injeção (*por exemplo,* de modo subcutâneo ou de modo intravenoso) a uma dose (*por exemplo,* uma dose plana) de cerca de 60 mg a 2400 mg, *por exemplo,* cerca de 100 mg a 2400 mg, cerca de 100 mg a 2200 mg, cerca de 100 mg a 2000 mg, cerca de 100 mg a 1800 mg, cerca de 100 mg a 1600 mg, cerca de 100 mg a 1400 mg, cerca de 100 mg a 1200 mg, cerca de 100 mg a 1000 mg, cerca de 100 mg a 800 mg, cerca de 100 mg a 600 mg, cerca de 100 mg a 400 mg, cerca de 100 mg a 200 mg ou cerca de 100 mg, cerca de 180 mg ou cerca de 200 mg. O agendamento de dosagem (*por exemplo,* agendamento de dosagem plana) pode variar de, *por exemplo,* uma vez por semana a uma vez a cada 2, 3 ou 4 semanas. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada a uma dose de cerca de 100 mg a 200 mg uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas ou uma vez a cada três sema-

nas. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada a uma dose de pelo menos cerca de 180 mg uma vez a cada duas semanas.

[00479] Em algumas modalidades, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada por injeção (*por exemplo,* de modo subcutâneo ou de modo intravenoso) a uma dose (*por exemplo,* uma dose plana) de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1000 mg, cerca de 1000 mg a 1500 mg, cerca de 1500 mg a 2000 mg, cerca de 2000 mg a 2500 mg, cerca de 2500 mg a 3000 mg, cerca de 3000 mg a 3500 mg ou cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1200 mg, cerca de 2400 mg, cerca de 3000 mg ou cerca de 3600 mg, por exemplo, QW, Q2W ou Q4W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 60 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 200 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 600 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1200 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2400 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de

modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3600 mg Q2W.

[00480] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada, por exemplo, por infusão, ao longo de um período de 30 minutos, um período de 1 hora ou um período de até 2 horas.

[00481] Uma gama não limitante, exemplificativa para uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de uma molécula de anticorpo é 0,1-30 mg/kg, mais preferencialmente 1-25 mg/kg. As dosagens e regimes terapêuticos da molécula de anticorpo anti-CD73 podem ser determinados por um especialista perito. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada por injeção (por exemplo, subcutaneamente ou intravenosamente) a uma dose de cerca de 1 a 40 mg/kg, por exemplo, 1 a 30 mg/kg, por exemplo cerca de 5 a 25 mg/kg, cerca de 10 a 20 mg/kg, cerca de 1 a 5 mg/kg, 1 a 10 mg/kg, 5 a 15 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 15 a 25 mg/kg ou cerca de 3 mg/kg. O programa de dosagem pode variar de, por exemplo, uma vez por semana a uma vez a cada 2, 3 ou 4 semanas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 10 a 20 mg/kg a cada duas semanas. A molécula de anticorpo pode ser administrada por infusão intravenosa a uma taxa de mais de 20 mg/min, *por exemplo,* 20 a 40 mg/min, *por exemplo,* maior ou igual a 40 mg/min para alcançar uma dose de cerca de 35 a 440 mg/m^2, cerca de 70 a 310 mg/m^2 ou cerca de 110 a 130 mg/m^2. Em modalidades, a taxa de infusão de cerca de 110 a 130 mg/m^2 alcança um nível de cerca de 3 mg/kg. Em outras modalidades, a molécula de anticorpo pode ser administrada por infusão intravenosa a uma taxa menor que 10 mg/min, *por exemplo,* menor ou igual a 5 mg/min para alcançar uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m^2, *por exemplo,* cerca de 5 a 50 mg/m^2, cerca de 7 a 25 mg/m^2 ou cerca de 10 mg/m^2. Em algumas modalidades, o anticorpo é infundido ao longo de um período de

cerca de 30 min. É para ser notado que os valores de dosagem podem variar com o tipo e gravidade da condição a ser aliviada. É para ser adicionalmente entendido que, para qualquer sujeito particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e a avaliação profissional da pessoa administrando ou supervisionando a administração das composições e que as gamas de dosagens apresentadas aqui são somente exemplificativas e não se destinam a limitar o escopo ou prática da composição reivindicada.

[00482] As composições farmacêuticas da invenção podem incluir uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou uma "quantidade profilaticamente eficaz" de uma molécula de anticorpo da invenção. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, nas dosagens e durante períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado terapêutico desejado. Uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo modificado ou fragmento de anticorpo pode variar de acordo com fatores tais como o estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e a capacidade do anticorpo ou porção de anticorpo de desencadear uma resposta desejada no indivíduo. Uma quantidade terapeuticamente eficaz também é uma em que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais da molécula de anticorpo são superados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma "dosagem terapeuticamente eficaz" preferencialmente inibe um parâmetro mensurável por pelo menos cerca de 20%, mais preferencialmente por pelo menos cerca de 40%, ainda mais preferencialmente por pelo menos cerca de 60% e ainda mais preferencialmente por pelo menos cerca de 80% em relação aos indivíduos não tratados. O parâmetro mensurável pode ser, *por exemplo,* taxa de crescimento de tumor ou taxa de crescimento de patógeno. A capacidade de uma molécula de anticorpo para inibir um parâmetro mensurável pode ser avaliada em um sistema de

modelo animal preditivo de eficácia na doença humana correspondente. Alternativamente, essa propriedade de uma composição pode ser avaliada examinando-se a capacidade do composto para inibir, tal inibição *in vitro* por ensaios conhecidos pelo clínico perito.

[00483] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, nas dosagens e durante períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado profilático desejado. Tipicamente, como uma dose profilática é usada em sujeitos antes ou em um estágio mais precoce da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor do que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00484] Está também dentro do escopo da invenção um kit compreendendo uma molécula de anticorpo descrita aqui. O kit pode incluir um ou mais outros elementos incluindo: instruções para uso; outros reagentes, *por exemplo,* uma identificação, um agente terapêutico ou um agente útil para quelação ou, de outro modo, acoplamento de um anticorpo a uma identificação ou agente terapêutico, ou uma composição radioprotetora; dispositivos ou outros materiais para preparar a molécula de anticorpo para administração; carreadores farmaceuticamente aceitáveis; e dispositivos ou outros materiais para administração a um indivíduo.

Usos de Moléculas de Anticorpo Anti-CD73

[00485] As moléculas de anticorpo anti-CD73 divulgadas no presente documento têm diagnóstico *in vitro e in vivo*, assim como utilidades terapêuticas e profiláticas. Por exemplo, essas moléculas podem ser administradas às células em cultura, *in vitro* ou *ex vivo*, ou a um indivíduo, *por exemplo,* um indivíduo humano, para tratar, prevenir e/ou diagnosticar uma variedade de distúrbios, como cânceres e distúrbios infecciosos.

[00486] Consequentemente, em um aspecto, a invenção fornece um método para modificar uma resposta imune em um indivíduo que

compreende administrar ao indivíduo a molécula de anticorpo descrita no presente documento, de modo que a resposta imune no indivíduo seja modificada. Em uma modalidade, a resposta imunológica é intensificada, estimulada ou sobrerregulada. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo intensificam uma resposta imune em um indivíduo por bloqueio de CD73.

[00487] Como usado no presente documento, o termo "indivíduo" se destina a incluir animais humanos e não humanos. Em uma modalidade, o indivíduo é um indivíduo humano, *por exemplo,* um paciente humano que tem um distúrbio ou afecção caracterizada por funcionamento de CD73 anormal. O termo "animais não humanos" inclui mamíferos e não mamíferos, como primatas não humanos. Em uma modalidade, o sujeito é um humano. Em uma modalidade, o indivíduo é um paciente humano que precisa de intensificação de uma resposta imune. Em uma modalidade, o indivíduo está imunocomprometido, *por exemplo,* o indivíduo está submetido ou foi submetido a uma terapia quimioterapêutica ou de radiação. Alternativamente, ou em combinação, o sujeito está, ou está em risco de estar, imunocomprometido como resultado de uma infeção. Os métodos e composições descritos no presente documento são adequados para tratar pacientes humanos que têm um distúrbio que pode ser tratado aumentando-se a resposta imune mediada por célula T. Por exemplo, os métodos e composições descritos no presente documento podem intensificar inúmeras atividades imunes. Em uma modalidade, o indivíduo tem número ou atividade aumentada de linfócitos T de infiltração de tumor (TILs).

Usos Terapêuticos

Câncer

[00488] Em um aspecto, a invenção se refere ao tratamento de um indivíduo *in vivo* com o uso de uma molécula de anticorpo anti-CD73 de modo que o crescimento de tumores cancerosos seja inibido ou re-

duzido. Um anticorpo anti-CD73 pode ser usado sozinho para inibir o crescimento de tumores cancerosos. Alternativamente, um anticorpo anti-CD73 pode ser usado em combinação com um ou mais dentre: um padrão de tratamento de cuidados (*por exemplo,* para cânceres), outra molécula de anticorpo, um imunomodulador (*por exemplo,* um ativador de uma molécula coestimulante ou um inibidor de uma molécula coinibidora); uma vacina, *por exemplo,* uma vacina de câncer terapêutica; ou outras formas de terapia celular, como descrito abaixo.

[00489] Consequentemente, em uma modalidade, a invenção fornece um método para inibir o crescimento de células de tumor em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento.

[00490] Em uma modalidade, os métodos são adequados para o tratamento de câncer *in vivo*. Para alcançar a intensificação de imunidade específica de antígeno, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode ser administrada junto com um antígeno de interesse. Quando os anticorpos para CD73 são administrados em combinação com um ou mais agentes, a combinação pode ser administrada em ordem ou simultaneamente.

Tipos de câncer

[00491] Em outro aspecto, um método para tratar um indivíduo, *por exemplo,* reduzir ou melhorar, uma afecção ou distúrbio hiperproliferativo (*por exemplo,* um câncer), *por exemplo,* tumor sólido, um câncer hematológico, tumor de tecido macio ou uma lesão metastática em um indivíduo é fornecido. O método inclui administrar ao indivíduo uma ou mais moléculas de anticorpo anti-CD73 descritas no presente documento, sozinhas ou em combinação com outros agentes ou modalidades terapêuticas.

[00492] Como usado aqui, é pretendido que o termo "câncer" inclua

todos os tipos de crescimentos cancerosos ou processos oncogênicos, tecidos metastáticos ou células, tecidos ou órgãos transformados de modo maligno, independentemente do tipo histopatológico ou estágio da invasão. Os exemplos de distúrbios cancerosos incluem, mas sem limitações, tumores sólidos, cânceres hematológicos, tumores de tecido macio e lesões metastáticas. Os exemplos de tumores sólidos incluem malignâncias, *por exemplo,* sarcomas e carcinomas (incluindo adenocarcinomas e carcinomas de célula escamosa), dos vários sistemas de órgão, como aqueles que afetam o fígado, pulmão, mama, linfoide, gastrointestinal (*por exemplo,* cólon), trato gastrourinário (*por exemplo,* renal, células uroteliais), próstata e faringe. Adenocarcinomas incluem malignidades tais como a maior parte dos cânceres do cólon, câncer retal, carcinoma de células renais, câncer do fígado, carcinoma do pulmão de células não pequenas, câncer do intestino delgado e câncer do esófago. Os carcinomas de célula escamosa incluem malignâncias, *por exemplo,* na região do pulmão, esôfago, pele, cabeça e pescoço, cavidade oral, ânus e colo do útero. Em uma modalidade, o câncer é um melanoma, *por exemplo,* um melanoma de estágio avançado. Lesões metastáticas dos cânceres acima mencionados também podem ser tratadas ou prevenidas usando os métodos e composições da invenção.

[00493] Os cânceres exemplificativos cujo crescimento pode ser inibido com o uso das moléculas de anticorpos divulgadas no presente documento incluem cânceres tipicamente responsivos à imunoterapia. Os exemplos não limitantes de cânceres preferenciais para o tratamento incluem melanoma (*por exemplo,* melanoma maligno metastático), câncer renal (*por exemplo,* carcinoma de célula clara), câncer de próstata (*por exemplo,* adenocarcinoma de próstata refratário hormonal), câncer de mama, câncer de cólon e câncer de pulmão (*por exemplo,* câncer de pulmão de célula não pequena). Adicionalmente,

as malignâncias refratárias ou recorrentes podem ser tratadas com o uso das moléculas de anticorpo descritas no presente documento.

[00494] Os exemplos de outros cânceres que podem ser tratados incluem câncer de osso, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma maligno cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer do ovário, câncer retal, câncer anal, câncer gastroesofageal, câncer de estômago, câncer testicular, câncer uterino, carcinoma das tubas falopianas, carcinoma do endométrio, carcinoma do colo do útero, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer de célula de Merkel, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratireoide, câncer da glândula adrenal, sarcoma de tecido macio, câncer da uretra, câncer do pênis, leucemias crônicas ou agudas incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, tumores sólidos da infância, linfoma linfocítico, câncer da bexiga, mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas, câncer do rim ou ureter, carcinoma da pélvis renal, neoplasma do sistema nervoso central (CNS), linfoma do CNS primário, angiogênese de tumor, tumor de eixo espinhal, glioma do tronco encefálico, adenoma da pituitária, sarcoma de Kaposi, câncer epidermoide, câncer de célula escamosa, linfoma de célula T, cânceres ambientalmente induzidos incluindo aqueles induzidos por asbestos (*por exemplo,* mesotelioma) e combinações dos referidos cânceres.

[00495] Em algumas modalidades, as terapias aqui podem ser usadas para tratar um paciente que tem (ou é identificado como tendo) um câncer associado a uma infecção, *por exemplo,* uma infecção viral ou bacteriana. Os cânceres exemplificativos incluem câncer cervical, câncer anal, câncer de célula escamosa de cabeça e pescoço associado ao HPV, papilomas esofageais associados ao HPV, linfomas associa-

dos ao HHV6, linfomas associados ao EBV (incluindo linfoma de Burkitt), linfoma de MALT gástrico, outros linfomas de MALT associados à infecção, HCC e sarcoma de Kaposi.

[00496] Em outras modalidades, o câncer é uma malignância ou câncer hematológico incluindo, mas sem limitações, uma leucemia ou um linfoma. Por exemplo, a molécula de anticorpo anti-CD73 pode ser usada para tratar cânceres e malignâncias incluindo, mas sem limitações, *por exemplo,* leucemias agudas incluindo, mas sem limitações, *por exemplo,* leucemia linfoide aguda de célula B ("BALL"), leucemia linfoide aguda de célula T ("TALL"), leucemia linfoide aguda (ALL); uma ou mais leucemias crônicas incluindo, mas sem limitações, *por exemplo,* leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL); cânceres hematológicos adicionais ou afecções hematológicas incluindo, mas sem limitações, *por exemplo,* leucemia prolinfocítica de célula B, neoplasma de célula dendrítica plasmacitoide blástica, linfoma de Burkitt, linfoma de célula B difuso grande, linfoma folicular, leucemia de célula pilosa, linfoma folicular de célula pequena ou célula grande, afecções linfoproliferativas malignas, MALT linfoma, linfoma de célula de manta, linfoma de zona marginal, mieloma múltiplo, mielodisplasia e síndrome mielodisplásica, linfoma não Hodgkin, linfoma plasmablástico, neoplasma de célula dendrítica plasmacitoide, macroglobulinemia de Waldenstrom e "pré-leucemia" que são uma diversa coleção de afecções hematológicas unidas por uma produção ineficaz (ou displasia) de células sanguíneas mieloides e similares.

[00497] Em uma modalidade, o câncer é escolhido a partir de um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) (*por exemplo,* um NSCLC com histologia escamosa e/ou não escamosa ou um adenocarcinoma de NSCLC)), um melanoma (*por exemplo,* um melanoma avançado), um câncer renal (*por exemplo,* um carcinoma celular renal, *por exemplo,* carcinoma celular

renal de célula clara), um câncer de fígado, um mieloma (*por exemplo,* um mieloma múltiplo), um câncer de próstata, um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama que não expressa um, dois ou todos dentre o receptor de estrogênio, receptor de progesterona ou Her2/neu, *por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo), um câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal estável de microssatélite (MSS)), câncer do ovário, um câncer pancreático, um câncer de cabeça e pescoço (*por exemplo,* carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (HNSCC), câncer anal, câncer gastroesofageal, câncer de tireoide, câncer cervical, uma doença linfoproliferativa (*por exemplo,* uma doença linfoproliferativa pós-transplante) ou um câncer hematológico, linfoma de célula T, um linfoma não Hodgkin ou uma leucemia (*por exemplo,* uma leucemia mieloide).

[00498] Em uma modalidade, o câncer é escolhido a partir de câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena), câncer de pâncreas (por exemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), câncer de mama (por exemplo, câncer de mama negativo triplo), melanoma, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de cabeça e pescoço escamoso), câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal estável de microssatélite (MSS)), câncer do ovário ou câncer renal (por exemplo, carcinoma celular renal).

[00499] Em uma modalidade, o câncer é escolhido dentre câncer de bexiga, leucemia, linfoma, glioma, glioblastoma, câncer do ovário, câncer de tireoide, câncer esofageal, câncer de próstata, câncer uterino/cervical, câncer testicular, câncer esofageal, câncer gastrointestinal, câncer de cólon, câncer de rim, câncer de estômago, câncer de célula germinativa, câncer de osso, câncer de fígado, câncer de pele, neoplasma do sistema nervoso central, mieloma, sarcoma e câncer relacionado a vírus.

Combinação de Moléculas de Anticorpo Anti-CD73

[00500] As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser usadas em combinação com outras terapias. Por exemplo, a terapia de combinação pode incluir uma composição da presente invenção coformulada com, e/ou coadministrada com, um ou mais agentes terapêuticos adicionais, *por exemplo,* um ou mais agentes anticâncer, agentes citotóxicos ou citostáticos, tratamento hormonal, vacinas e/ou outras imunoterapias. Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo são administradas em combinação com outras modalidades de tratamento terapêuticas, incluindo cirurgia, radiação, criocirurgia e/ou termoterapia. Tais terapias de combinação podem utilizar vantajosamente as dosagens inferiores dos agentes terapêuticos administrados, evitando, assim, possíveis toxicidades ou complicações associadas às várias monoterapias.

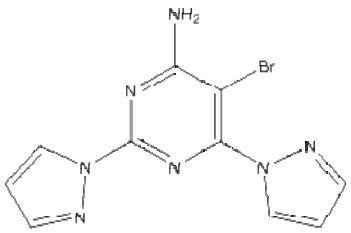
[00501] O termo "em combinação com" não se destina a implicar que a terapia ou os agentes terapêuticos devem ser administrados ao mesmo tempo e/ou formulados para entrega juntos, embora esses métodos de entrega sejam abrangidos pelo escopo descrito no presente documento. As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser administradas simultaneamente com, antes de ou subsequente a uma ou mais outras terapias ou agentes terapêuticos adicionais. A molécula de anticorpo anti-CD73 e o outro agente ou protocolo terapêutico pode ser administrado em qualquer ordem. Em geral, cada agente será administrado a uma dose e/ou em um programa temporal determinado para esse agente. Será adicionalmente apreciado que o agente terapêutico utilizado em esta combinação pode ser administrado em conjunto em uma composição única ou administrado separadamente em diferentes composições. Em geral é esperado que os agentes terapêuticos adicionais utilizados em combinação sejam utilizados a níveis que não excedam os níveis aos quais são utilizados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis utilizados em combinação serão mais baixos

do que aqueles utilizados individualmente.

Antagonistas de Receptor de adenosina A2A Exemplificativos

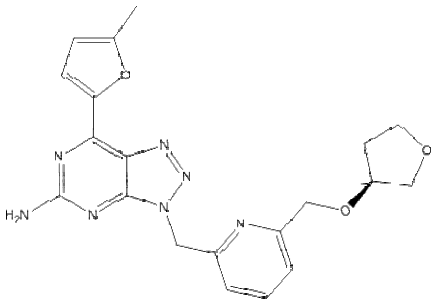
[00502] Em certas modalidades, as moléculas anti-CD73 descritas no presente documento são administradas em combinação com um antagonista de receptor de A2A (A2AR) de adenosina. Os antagonistas de A2AR exemplificativos incluem, por exemplo, PBF509 (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), Vipadenante (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus Biosciences), Teofilina, Istradefilina (Kyowa Hakko Kogyo), Tozadenante/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences) e Preladenante/SCH 420814 (Merck/Schering).

[00503] Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é PBF509. PBF509 e outros antagonistas de A2AR são divulgados no documento nº U.S. 8,796,284 e WO 2017/025918, no presente documento incorporados a título de referência em sua totalidade. PBF509 se refere a 5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina com a seguinte estrutura:

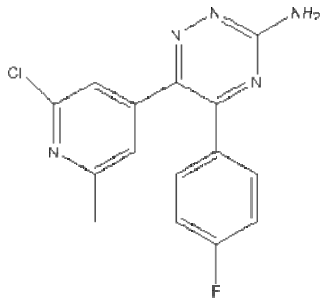


[00504] Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é CPI444/V81444. CPI-444 e outros antagonistas de A2AR são divulgados no documento WO 2009/156737, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é (*S*)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é (*R*)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-

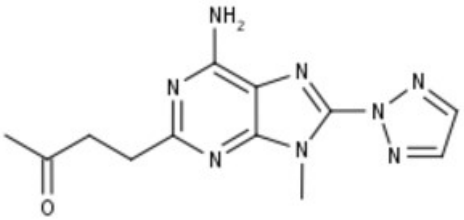
il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ou racemato do mesmo. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é 7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR tem a seguinte estrutura:



[00505] Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é AZD4635/HTL-1071. Os antagonistas de A2AR são divulgados no documento WO 2011/095625, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR tem a seguinte estrutura:



[00506] Em certas modalidades, a antagonista de A2AR é ST-4206 (Leadiant Biosciences). Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é um antagonista de A2AR descrito no documento nº U.S. 9,133,197, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Em certas modalidades, o antagonista de A2AR tem a seguinte estrutura:



[00507] Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é um antagonista de A2AR descrito nos documentos nºs U.S. 8114845, U.S. 9029393, U.S. 20170015758 ou U.S. 20160129108, incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00508] Em certas modalidades, o antagonista de A2AR é istradefilina (Número de Registro do CAS: 155270-99-8). Istradefilina também é conhecida como KW-6002 ou 8-[(E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1,3-dietil-7-metil-3,7-di-hidro-1H-purina-2,6-diona. Istradefilina é divulgada, *por exemplo,* em LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295 a 302).

[00509] Em certas modalidades, o antagonista de A2aR é tozadenante (Biotie). O Tozadenante também é conhecido como SYN115 ou 4-hidróxi-N-(4-metóxi-7-morfolin-4-il-1,3-benzotiazol-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida. O Tozadenante bloqueia o efeito de adenosina endógena nos receptores de A2a, resultando na potenciação do efeito de dopamina no receptor de D2 e inibição do efeito de glutamato no receptor de mGluR5. Em algumas modalidades, o antagonista de A2aR é preladenante (Número de Registro do CAS: 377727-87-2). O Preladenante também é conhecido como SCH 420814 ou 2-(2-Furanil)-7-[2-[4-[4-(2-metoxietóxi)fenil]-1-piperazinil] etil]7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5-amina. O Preladenante foi desenvolvido como um fármaco que atuou como um antagonista potente e seletivo no receptor de A2A de adenosina.

[00510] Em certas modalidades, o antagonista de A2aR é vipade-

nano. O Vipadenano também é conhecido como BIIB014, V2006 ou 3-[(4-amino-3-metilfenil)metil]-7-(furan-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina.

[00511] Outros antagonistas de A2aR exemplificativos incluem, *por exemplo,* ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 ou ZM-241,385.

[00512] Em algumas modalidades, o antagonista de A2aR é um antagonista de trajetória de A2aR (*por exemplo,* um inibidor de CD-73, *por exemplo,* um anticorpo anti-CD73) é MEDI9447. MEDI9447 é um anticorpo monoclonal específico para CD73. Alvejar a produção extracelular de adenosina por CD73 pode reduzir os efeitos imunossupressores de adenosina. Foi relatado que o MEDI9447 tem uma gama de atividades, *por exemplo,* inibição da atividade de ectonucleotidase de CD73, alívio de supressão de linfócito mediada por AMP e inibição de crescimento de tumor singeneico. O MEDI9447 pode conduzir alterações tanto em populações de leucócito de infiltração mieloide quanto linfoide dentro do microambiente de tumor. Essas alterações incluem, *por exemplo,* aumento em células efetoras de CD8 e macrófagos ativados, assim como uma redução nas proposições de células supressoras derivadas de mieloide (MDSC) e linfócitos T reguladores.

Inibidores de PD-1 Exemplificativos

[00513] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de PD-1. O inibidor de PD-1 pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou um oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é escolhido a partir de PDR001 (Novartis), Nivolumabe (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumabe (Merck & Co), Pidilizumabe (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-

108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) ou AMP-224 (Amplimmune).

Moléculas de Anticorpo anti-PD-1 Exemplificativas

[00514] Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1 como descrita em US 2015/0210769, publicada a 30 de julho de 2015, intitulada "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof,", incorporada por referência na sua totalidade.

[00515] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis regiões determinantes de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 5 (por exemplo, das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de BAP049-Clone-E ou BAP049-Clone-B divulgadas na Tabela 5), ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 5. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 5). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 5). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com as definições de CDR combinadas tanto de Kabat quanto de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 5). Em uma modalidade, a combinação de CDR de Kabat e Chothia de CDR1 de VH compreende a sequência de aminoácidos GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 541). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 5, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 5.

[00516] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 501, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 502 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 503 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 510, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 511 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 512, cada uma divulgada na Tabela 5.

[00517] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma VHCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 524, uma VHCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 525 e uma VHCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 526; e uma VL que compreende uma VLCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 529, uma VLCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 530 e uma VLCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 531, cada uma divulgada na Tabela 5.

[00518] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 506, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 506. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 520, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou superior com SEQ ID NO: 520. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma VL que compreen-

de a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 516, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou superior com SEQ ID NO: 516. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 520. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 516.

[00519] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 507, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 507. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 521 ou 517, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 521 ou 517. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 507 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 521 ou 517.

[00520] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 508, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou superior com SEQ ID NO: 508. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 522, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%,

95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 522. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 518, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 518. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 522. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 518.

[00521] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 509, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 509. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 523 ou 519, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 523 ou 519. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 509 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 523 ou 519.

[00522] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos descritos no documento nº US 2015/0210769, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 5. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-PD-1 exemplificativas

HC de BAP049-Clone-B		
SEQ ID NO: 501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVR-QATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITAD-KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 507	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG-CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACA-CCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGG-TCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG-CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTC-TAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG-TGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC-CGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 508	Cadeia pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVR-QATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITAD-KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK-PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL-MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES-NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 509	Cadeia pesada de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG-CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACA-CCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGG-TCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG-CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTC-TAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG-TGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC-CGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTT-CCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG-CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG-TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG-CACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG-CTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC-CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACAC-TAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTG-CCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGG-TCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTT-CCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA-CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG-CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA-GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTG-CATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG-TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGAC-CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA-TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG-TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA-TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAAC-TACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTT-CTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCA-GGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG-CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
LC de BAP049-Clone-B		

SEQ ID NO: 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK-PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA-TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 517	VL de DNA	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG-CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT-CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTA-TCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC-TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG-CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAG-CCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGAC-TATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA-TTAAG
SEQ ID NO: 518	Cadeia leve	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK-PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA-TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG-TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK-DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 519	Cadeia leve de DNA	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG-CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT-CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTA-TCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC-TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG-CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAG-CCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGAC-TATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA-TTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG-TGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG-TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG-CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA-CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC-TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA-GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG-CGAGTGC
HC de BAP049-Clone-E		
SEQ ID NO: 501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVR-QATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITAD-KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 507	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG-CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACA-CCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGG-TCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG-CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTC-TAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG-TGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC-CGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 508	Cadeia pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVR-QATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITAD-KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK-

		PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL-MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES-NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 509	Cadeia pesada de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG-CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACA-CCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGG-TCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG-CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTC-TAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG-TGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC-CGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTT-CCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG-CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG-TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG-CACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG-CTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC-CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACAC-TAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTG-CCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGG-TCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTT-CCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA-CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG-CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA-GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTG-CATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG-TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGAC-CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA-TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG-TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA-TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAAC-TACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTT-CTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCA-GGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG-CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
LC de BAP049-Clone-E		
SEQ ID NO: 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK-PGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA-TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 521	VL de DNA	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG-CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT-CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTA-TCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC-TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG-CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAG-CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGA-CTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA-GATTAAG
SEQ ID NO: 522	Cadeia leve	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK-PGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA-TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG-TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK-DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 523	Cadeia leve de DNA	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG-CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT-CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTA-TCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC-TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG-CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAG-CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGA-

		CTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA-GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG-TGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG-TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG-CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA-CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC-TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA-GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG-CGAGTGC
HC de BAP049-Clone-B		
SEQ ID NO: 524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAG-TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC de BAP049-Clone-B		
SEQ ID NO: 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAC-TTCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
HC de BAP049-Clone-E		
SEQ ID NO: 524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAG-TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC de BAP049-Clone-E		
SEQ ID NO: 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAC-TTCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Outros Inibidores de PD-1 Exemplificativos

[00523] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é Nivolumabe (Bristol-Myers Squibb), também conhecida como MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 ou OPDIVO®. Nivolumabe (clone 5C4) e outros anticorpos anti-PD-1 são divulgados em US

8,008,449 e WO 2006/121168, incorporadas por referência na sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Nivolumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 6.

[00524] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é Pembrolizumabe (Merck & Co), também conhecida como Lambrolizumabe, MK-3475, MK03475, SCH-900475 ou KEYTRUDA®. Pembrolizumabe e outros anticorpos anti-PD-1 são divulgados em Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44, nº U.S. 8,354,509 e WO 2009/114335, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Pembrolizumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 6.

[00525] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é Pidilizumabe (CureTech), também conhecido como CT-011. Pidilizumabe e outros anticorpos anti-PD-1 são divulgados em Rosenblatt, J. *et al.* (2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18, nº U.S. 7,695,715, nº U.S. 7,332,582 e nº U.S. 8,686,119, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Pidilizumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 6.

[00526] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é MEDI0680 (Medimmune), também conhecido como AMP-514. MEDI0680 e outros anticorpos anti-PD-1 são divulgados em US 9,205,148 e WO 2012/145493, incorporadas por referência na sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de MEDI0680.

[00527] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é REGN2810 (Regeneron). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de REGN2810.

[00528] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é PF-06801591 (Pfizer). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de PF-06801591.

[00529] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é BGB-A317 ou BGB-108 (Beigene). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de BGB-A317 ou BGB-108.

[00530] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é INCSHR1210 (Incyte), também conhecido como INCSHR01210 ou SHR-1210. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1

compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de INCSHR1210.

[00531] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é TSR-042 (Tesaro), também conhecido como ANB011. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de TSR-042.

[00532] Outros anticorpos anti-PD-1 incluem os descritos, por exemplo, em WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731 e US 9,102,727, incorporadas por referência na sua totalidade.

[00533] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo que compete pela ligação e/ou se liga ao mesmo epítopo em PD-1 como um dos anticorpos anti-PD-1 aqui descritos.

[00534] Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é um peptídeo que inibe a trajetória de sinalização de PD-1, por exemplo, como descrito no documento nº U.S. 8,907,053, incorporado por referência na sua totalidade. Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é uma imunoadesina (*por exemplo,* uma imunoadesina que compreende uma porção de ligação extracelular ou PD-1 de PD-L1 ou PD-L2 fundido a uma região constante (*por exemplo,* uma região de Fc de uma sequência de imunoglobulina). Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), *por exemplo,* divulgado nos documentos WO 2010/027827 e WO 2011/066342, incorporados a título de referência em sua totalidade).

Tabela 6. Sequências de aminoácidos de outras moléculas de anticorpo anti-PD-1 exemplificativas

Nivolumabe		
SEQ ID NO: 535	Cadeia pesada	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVA-VIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTA-VYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT-KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK-DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 536	Cadeia leve	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS-NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT-KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pembrolizumabe		
SEQ ID NO: 537	Cadeia pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMG-GINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCAR-RDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG-CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT-KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK-DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 538	Cadeia leve	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPR-LLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF-GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV-DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pidilizumabe		
SEQ ID NO: 539	Cadeia pesada	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWM-GWINTDSGESTYAEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTG-MYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG-CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT-QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK-PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 540	Cadeia leve	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSN-LASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGT-KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inibidores de PD-L1 Exemplificativos

[00535] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de PD-L1. O inibidor de PD-L1 pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou um oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o

inibidor de PD-L1 é escolhido a partir de FAZ053 (Novartis), Atezolizumabe (Genentech/Roche), Avelumabe (Merck Serono e Pfizer), Durvalumabe (MedImmune/AstraZeneca) ou BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

Moléculas de Anticorpo anti-PD-L1 Exemplificativas

[00536] Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-L1 como divulgado no documento nº U.S. 2016/0108123, publicado em 21 de abril de 2016, intitulado "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof", incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00537] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis regiões determinantes de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 7 (por exemplo, das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de BAP058-Clone O ou BAP058-Clone N divulgadas na Tabela 7), ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 7. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 7). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 7). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com as definições de CDR combinadas tanto de Kabat quanto de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 7). Em uma modalidade, a combinação de CDR de Kabat e Chothia de CDR1 de VH compreende a sequência de aminoácidos GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 647). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por

exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 7, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 7.

[00538] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 601, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 602 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 603 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 609, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 610 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 611, cada uma divulgada na Tabela 7.

[00539] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VH que compreende uma VHCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 628, uma VHCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 629, e uma VHCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 630; e uma VL que compreende uma VLCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 633, uma VLCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 634 e uma VLCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 635, cada uma divulgada na Tabela 7.

[00540] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 606, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 606. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VL que compreende a sequência de

aminoácidos de SEQ ID NO: 616, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência ou mais com SEQ ID NO: 616. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 620, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 620. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 624, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 624. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 616. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 624.

[00541] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 607, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 607. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 617, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 617. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 621, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 621. Em uma

modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 625, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 625. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 607 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 617. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 621 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 625.

[00542] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 608, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 608. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 618, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 618. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 622, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 622. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 626, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 626. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 608 e uma cadeia leve que

compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 618. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 626.

[00543] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 615, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 615. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 619, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 619. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 623, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 623. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 627, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 627. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 615 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 619. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 623 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 627.

[00544] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos

descritos no documento nº US 2016/0108123, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 7. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-PD-L1 exemplificativas

HC de BAP058-Clone O		
SEQ ID NO: 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQAR-GQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAM-DYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 607	VH de DNA	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAG-TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG-TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGG-TCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGG-TAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTA-TAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGA-TAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAG-CCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA-GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT-CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 608	Cadeia pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQAR-GQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS-RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAM-DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG-CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS-LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG-PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV-DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 615	Cadeia pesada de DNA	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAG-TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG-TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGG-TCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGG-TAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTA-TAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGA-TAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAG-CCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA-GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT-CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCAC-TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCG-GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT-CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA-CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCG-CTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGG-TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTA-CACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTG-GACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG-CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGG-TCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACAC-TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCG-TGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAA-TTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAAC-CAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCG-TCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG-CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGG-

		GACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAG-CCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTG-CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCT-CATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA-TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA-CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA-TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA-GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG-CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTG-TCCCTCTCCCTGGGA
LC de BAP058-Clone O		
SEQ ID NO: 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQK-PGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE-DAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 617	VL de DNA	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC-TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCT-CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAG-CCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC-TAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAG-CCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAG-CTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGAT-TAAG
SEQ ID NO: 618	Cadeia leve	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQK-PGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE-DAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 619	Cadeia leve de DNA	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC-TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCT-CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAG-CCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC-TAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAG-CCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAG-CTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGAT-TAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG-CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG-CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG-CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG-CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC-CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG-CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA-CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC de BAP058-Clone N		
SEQ ID NO: 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR-QATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITAD-KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG-TTVTVSS

SEQ ID NO: 621	VH de DNA	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAG- TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG- TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGG- TCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGG- TAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTA- TAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGA- TAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA- GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA- TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGG- CACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 622	Cadeia pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR- QATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITAD- KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG- TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK- DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV- PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE- FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED- PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS- TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA- KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE- WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN- VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 623	Cadeia pesada de DNA	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAG- TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG- TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGG- TCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGG- TAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTA- TAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGA- TAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA- GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA- TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGG- CACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCG- TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAG- CGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTAC- TTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG- CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCA- GAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGG- TGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTG- CAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG- CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG- TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG- TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCG- CACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG- GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCG- TCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAG- CAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGG- TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG- CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGA- CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAG- TGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGAC- TAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC- TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGG- CCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTG- GACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCG- TGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTG- TTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCA- GAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
LC de BAP058-Clone N		
SEQ ID NO: 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQK- PGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP- DDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 625	VL de DNA	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGA-

		CCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCA-GGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAG-CCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTC-TACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG-CGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACTG-CAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAA-TAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA-GATTAAG
SEQ ID NO: 626	Cadeia leve	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQK-PGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP-DDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 627	Cadeia leve de DNA	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGA-CCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCA-GGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAG-CCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTC-TACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG-CGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACTG-CAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAA-TAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA-GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG-CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG-CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG-CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG-CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC-CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG-CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA-CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC de BAP058-Clone O		
SEQ ID NO: 628 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 629 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO: 630 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 631 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 632 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 630 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
LC de BAP058-Clone O		
SEQ ID NO: 633 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 634 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 635 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccgacc
SEQ ID NO: 636 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 637 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 638 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
HC de BAP058-Clone N		
SEQ ID NO: 628 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 629 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO: 630 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 631 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 632 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 630 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
LC de BAP058-Clone N		
SEQ ID NO: 633 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 634 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc

SEQ ID NO: 635 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 636 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 637 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 638 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

Outros Inibidores de PD-L1 Exemplificativos

[00545] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 é Atezolizumabe (Genentech/Roche), também conhecida como MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 ou TECENTRIQ™. Atezolizumabe e outros anticorpos anti-PD-L1 são divulgados no documento nº U.S. 8,217,149, incorporado a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Atezolizumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 8.

[00546] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 é Avelumabe (Merck Serono e Pfizer), também conhecida como MSB0010718C. Avelumabe e outros anticorpos anti-PD-L1 são divulgados no documento nº WO 2013/079174, incorporado a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Avelumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 8.

[00547] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 é Durvalumabe (MedImmune/AstraZeneca), também conhecida como MEDI4736. Durvalumabe e outros anticorpos anti-PD-L1 são divulgados no documento nº US 8.779.108, incorporado a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-

PD-L1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de Durvalumabe, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 8.

[00548] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 é BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), também conhecida como MDX-1105 ou 12A4. BMS-936559 e outros anticorpos anti-PD-L1 são divulgados em US 7,943,743 e WO 2015/081158, incorporadas por referência na sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-PD-L1 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de BMS-936559, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 8.

[00549] Os anticorpos anti-PD-L1 adicionalmente conhecidos incluem aqueles descritos, *por exemplo,* nos documentos WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, U.S. 8,168,179, U.S. 8,552,154, U.S. 8,460,927 e U.S. 9,175,082, incorporados a título de referência em sua totalidade.

[00550] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PD-L1 é um anticorpo que compete pela ligação e/ou se liga ao mesmo epítopo em PD-L1 como um dos anticorpos anti-PD-L1 aqui descritos.

Tabela 8. Sequências de aminoácidos de outras moléculas de anticorpo anti-PD-L1 exemplificativas

Atezolizumabe		
SEQ ID NO: 639	Cadeia pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVR-QAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL-RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP-SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD-KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED-PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-

		QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 640	Cadeia leve	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQK-PGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE-QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Avelumabe		
SEQ ID NO: 641	Cadeia pe-sada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVR-QAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL-RAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP-SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD-KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED-PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 642	Cadeia leve	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL-MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE-ADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQAN-KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAAS-SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Durvalumabe		
SEQ ID NO: 643	Cadeia pe-sada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVR-QAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL-RAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP-SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA-VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD-KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED-PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPRE-PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 644	Cadeia leve	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPR-LLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSL-PWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN-FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS-936559		
SEQ ID NO: 645	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEW-MGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA-VYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 646	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR-LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW-PTFGQGTKVEIK

Inibidores de LAG-3 Exemplificativos

[00551] Em certas modalidades, a molécula anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de LAG-3 conhecido na especialidade. O inibidor de LAG-3 pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o inibidor de LAG-3 é escolhido a partir de LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), TSR-033 (Tesaro), MK-4280 (Merck & Co) ou REGN3767 (Regeneron).

Moléculas de Anticorpo anti-LAG-3 Exemplificativas

[00552] Em uma modalidade, o inibidor de LAG-3 é uma molécula de anticorpo anti-LAG-3. Em uma modalidade, o inibidor de LAG-3 é uma molécula de anticorpo anti-LAG-3 como divulgado no documento nº U.S. 2015/0259420, publicado em 17 de setembro de 2015, intitulado "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof", incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00553] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis regiões determinantes de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 9 (por exemplo, das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de BAP050-Clone I ou BAP050-Clone J divulgadas na Tabela 9), ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 9. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 9). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 5). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com as definições de CDR combinadas tanto de Kabat quanto de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 9). Em uma modalidade, a combinação de CDR de Kabat e Chothia de CDR1 de VH compreende a sequência de aminoácidos GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 766). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 9, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 9.

[00554] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 701, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 702 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 703 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 710, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 711 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 712, cada uma divulgada na Tabela 9.

[00555] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende uma VHCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 736 ou 737, uma VHCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 738 ou 739, e uma VHCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 740 ou 741; e uma VL que compreende uma VLCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 746 ou 747, uma VLCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 748 ou 749, e uma VLCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 750 ou 751, cada uma divulgada na Tabela 9. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende uma VHCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 758 ou 737, uma VHCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 759 ou 739, e uma VHCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 760 ou 741; e uma VL que compreende uma VLCDR1 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 746 ou 747, uma VLCDR2 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 748 ou 749, e uma VLCDR3 codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 750 ou 751, cada uma divulgada na Tabela 9.

[00556] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 706, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 706. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 718, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 718. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 724, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 724. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 730, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 730. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 706 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 718. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 724 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 730.

[00557] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 707 ou 708, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 707 ou 708. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de

SEQ ID NO: 719 ou 720, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 719 ou 720. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 725 ou 726, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 725 ou 726. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 731 ou 732, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 731 ou 732. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 707 ou 708, e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 719 ou 720. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 725 ou 726, e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 731 ou 732.

[00558] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 709, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 709. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 721, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 721. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 727, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%,

90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 727. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 733, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 733. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 709 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 721. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 727 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 733.

[00559] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 716 ou 717, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 716 ou 717. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 722 ou 723, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 722 ou 723. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 728 ou 729, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 728 ou 729. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 734 ou 735, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ

ID NO: 734 ou 735. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 716 ou 717 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 722 ou 723. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 728 ou 729 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 734 ou 735.

[00560] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos descritos no documento nº US 2015/0259420, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 9. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-LAG-3 exemplificativas

HC de BAP050-Clone I		
SEQ ID NO: 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO:706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR-GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS-LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 707	VH de DNA	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAG-CCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGA-TTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGG-CCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACAC-CGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGA-CGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCC-TACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCG-TGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAAC-CAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCAC-CACTGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 708	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTT-CACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG-CCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACAC-CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGG-CAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCC-TACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCG-TGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCAC-CAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCAC-CACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 709	Cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR-GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS-LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV-PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE-FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED-PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-

		KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 716	Cadeia pesada de DNA	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAG-CCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGA-TTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGG-CCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACAC-CGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGA-CGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCC-TACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCG-TGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAAC-CAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCAC-CACTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCG-TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA-TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTT-CCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG-CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCA-GAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTG-CCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACG-TGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG-TCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCG-CGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT-CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC-CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAA-GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCG-TCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA-GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTG-CTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG-CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGA-CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAG-TGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAAC-CAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG-GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGA-AAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACG-GATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG-CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG-CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTG-TCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 717	Cadeia pesada de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTT-CACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG-CCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACAC-CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGG-CAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCC-TACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCG-TGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCAC-CAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCAC-CACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCG-TGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAG-CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT-CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG-CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA-GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG-CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACG-TGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG-TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAG-CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTT-CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC-CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG-GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG-GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAG-TTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG-CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG-TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGA-CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGG-TCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC-CAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAG-CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG-CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACA-GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGA-CAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCG-TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG-CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC de BAP050-Clone I		

SEQ ID NO: 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQK-PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP-DDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 719	VL de DNA	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG-TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAG-GATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGT-CAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCAC-CTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG-CACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA-CGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTG-CCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 720	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT-CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCA-GGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAG-CCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC-CCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGG-CTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG-CCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTA-CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA-ATCAAG
SEQ ID NO: 721	Cadeia leve	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQK-PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP-DDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 722	Cadeia leve de DNA	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG-TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAG-GATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGT-CAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCAC-CTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG-CACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA-CGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTG-CCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCG-TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAG-CGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTG-CCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG-TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG-GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA-GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC-TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA-GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG-CGAGTGC
SEQ ID NO: 723	Cadeia leve de DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT-CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCA-GGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAG-CCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC-CCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGG-CTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG-CCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTA-CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA-ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG-CGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGG-CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG-CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC-TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGG-CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC-CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA-CAGGGGCGAGTGC
HC de BAP050-Clone J		
SEQ ID NO: 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE

SEQ ID NO: 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVR-QAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAY-LQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQG-TTVTVSS
SEQ ID NO: 725	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTT-CACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGG-CCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACAC-CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGG-CAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCC-TACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG-TCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCAC-TAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC-TACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 726	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTT-CACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG-CCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACAC-CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGG-CAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCC-TACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCG-TGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCAC-CAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCAC-CACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 727	Cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVR-QAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAY-LQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQG-TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV-PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE-FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED-PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE-WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 728	Cadeia pesada de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTT-CACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGG-CCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACAC-CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGG-CAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCC-TACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG-TCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCAC-TAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC-TACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG-TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA-TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTT-CCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG-CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCA-GAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTG-CCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACG-TGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG-TCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCG-CGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT-CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC-CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAA-GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCG-TCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA-GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTG-CTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG-CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGA-CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAG-TGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAAC-CAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG-GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGA-AAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACG-GATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG-CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG-CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTG-TCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 729	Cadeia pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-

	de DNA	CTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTT- CACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG- CCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACAC- CGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGG- CAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCC- TACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCG- TGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCAC- CAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCAC- CACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCG- TGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAG- CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT- CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG- CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA- GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG- CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACG- TGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG- TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAG- CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTT- CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC- CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG- GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG- GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAG- TTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG- CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG- TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGA- CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGG- TCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC- CAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAG- CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG- CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCAGTGCTGGACA- GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGA- CAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCG- TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG- CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC de BAP050-Clone J		
SEQ ID NO: 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQK- PGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESE- DAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 731	VL de DNA	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG- TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAG- GATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG- TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTG- CACCTGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGC- TACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCA- GAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAAC- CTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 732	VL de DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT- CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCA- GGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAG- CCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC- CCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGC- TACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAG- TCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTA- CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA- ATCAAG
SEQ ID NO: 733	Cadeia leve	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQK- PGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESE- DAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS- DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES- VTEQDSKDSTYS- LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 734	Cadeia leve de DNA	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG- TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAG- GATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG- TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTG- CACCTGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGC- TACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCA-

		GAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAAC-CTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGAT-TAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG-CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG-CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG-CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC-TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGG-CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC-CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA-CAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 735	Cadeia leve de DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT-CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCA-GGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAG-CCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC-CCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGC-TACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAG-TCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTA-CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA-ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT-CCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG-CGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGG-CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG-CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC-TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGG-CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC-CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA-CAGGGGCGAGTGC
HC de BAP050-Clone I		
SEQ ID NO: 736 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 738 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGA-CGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGA-CGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 740 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAG-CCATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGG-CCATGGACTAT
SEQ ID NO: 742 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 740 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAG-CCATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGG-CCATGGACTAT
LC de BAP050-Clone I		
SEQ ID NO: 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC de BAP050-Clone J		
SEQ ID NO: 758 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 759 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA-CTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGA-CGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 760 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTA-TGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGG-CCATGGACTAT

SEQ ID NO: 761 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 760 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTA-TGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGG-CCATGGACTAT
LC de BAP050-Clone J		
SEQ ID NO: 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Outros Inibidores de LAG-3 Exemplificativos

[00561] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), também conhecida como BMS986016. BMS-986016 e outros anticorpos anti-LAG-3 são divulgados nos documentos nº WO 2015/116539 e US 9,505.839, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de BMS-986016, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 10.

[00562] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é TSR-033 (Tesaro). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de TSR-033.

[00563] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é MK-4280 (Merck & Co). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou co-

letivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de MK-4280.

[00564] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é REGN3767 (Regeneron). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de REGN3767.

[00565] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é IMP731 ou GSK2831781 (GSK e Prima BioMed). IMP731 e outros anticorpos anti-LAG-3 são divulgados nos documentos nº WO 2008/132601 e US 9.244.059, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de IMP731, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 10. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de GSK2831781.

[00566] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 é IMP761 (Prima BioMed). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-LAG-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de IMP761.

[00567] Outros anticorpos anti-LAG-3 conhecidos incluem aqueles

descritos, por exemplo, nos documentos nº WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9.244.059, US 9,505.839, incorporados a título de referência em sua totalidade.

[00568] Em uma modalidade, o anticorpo anti-LAG-3 é um anticorpo que compete pela ligação e/ou se liga ao mesmo epítopo em LAG-3 como um dos anticorpos anti-LAG-3 aqui descritos.

[00569] Em uma modalidade, o inibidor de anti-LAG-3 é uma proteína LAG-3 solúvel, por exemplo, IMP321 (Prima BioMed), por exemplo, conforme divulgado no documento nº WO 2009/044273, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 10. Sequências de aminoácidos de outras moléculas de anticorpo anti-LAG-3 exemplificativas

BMS-986016		
SEQ ID NO: 762	Cadeia pesada	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWI-GEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAF-GYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG-CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL-GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK-PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA-LHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 763	Cadeia leve	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPR-LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW-PLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN-FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 764	Cadeia pesada	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLG-MIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCA-REGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG-CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL-GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD-GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL-PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA-VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 765	Cadeia leve	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQK-PGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAE-DLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS-VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inibidores de TIM-3 Exemplificativos

[00570] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com

um inibidor de TIM-3. O inibidor de TIM-3 pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou um oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o inibidor de TIM-3 é escolhido a partir de MGB453 (Novartis), TSR-022 (Tesaro) ou LY3321367 (Eli Lilly).

Moléculas de Anticorpo anti-TIM-3 Exemplificativas

[00571] Em uma modalidade, o inibidor de TIM-3 é uma molécula de anticorpo anti-TIM-3. Em uma modalidade, o inibidor de TIM-3 é uma molécula de anticorpo anti-TIM-3 como divulgado no documento nº U.S. 2015/0218274, publicado em 6 de agosto de 2015, intitulado "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof", incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00572] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis regiões determinantes de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 11 (por exemplo, das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de ABTIM3-hum11 ou ABTIM3-hum03 divulgadas na Tabela 11), ou codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 11. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 11). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 11). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 11, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 11.

[00573] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 801, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 802 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 803 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 810, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 811 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 812, cada uma divulgada na Tabela 11. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 801, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 820 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 803 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 810, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 811 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 812, cada uma divulgada na Tabela 11.

[00574] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 806, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 806. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 816, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 816. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 822, ou uma sequência de amino-

ácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 822. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 826, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 826. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 806 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 816. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 822 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 826.

[00575] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 807, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 807. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 817, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 817. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 823, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 823. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 827, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 827. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela

sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 807 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 817. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 823 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 827.

[00576] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 808, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 808. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 818, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 818. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 824, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 824. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 828, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 828. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 808 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 818. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 824 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 828.

[00577] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 809, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 809. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 819, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 819. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 825, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 825. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 829, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 829. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 809 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 819. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 825 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 829.

[00578] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos descritos no documento nº US 2015/0218274, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 11. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos de moléculas de anticorpo anti-TIM-3 exemplificativas

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 802 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR-QAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITAD-KSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 807	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACAC-CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGG-CAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGG-CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAG-TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGC-TAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGG-CACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 808	Cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR-QAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITAD-KSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK-PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL-MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES-NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 809	Cadeia pesada de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACAC-CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGG-CAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGG-CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT-CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAG-TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGC-TAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGG-CACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCG-TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA-TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCG-GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGAC-CTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG-CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTT-CATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCA-CAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG-TACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTT-CCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAG-CCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA-TGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAG-TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG-CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC-CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG-CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA-CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA-CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG-GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTG-TGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAG-TCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCAC-CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG-CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTG-TTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACA-CTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQK-PGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 817	VL de DNA	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG-TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG-TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCA-GAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTC-TAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAG-CCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAG-GACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 818	Cadeia leve	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQK-PGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS-LQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT-KSFNRGEC
SEQ ID NO: 819	Cadeia leve de DNA	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG-TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG-TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCA-GAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTC-TAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAG-CCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAG-GACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG-CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAG-CGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTG-CCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG-GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA-GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG-CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC-TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA-GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG-CGAGTGC
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR-QAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTAD-KSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 823	VH de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC-TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT-CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGG-CGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGA-CCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTT-CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAG-TGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC-CCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 824	Cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR-QAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTAD-KSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVS-SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK-PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL-MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE-QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES-NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 825	Cadeia pesada de DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC-CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC-TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT-CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGG-CGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGA-CCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTT-CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAG-TGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC-

		CCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG-TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA-TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCG-GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGAC-CTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG-CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTT-CATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCA-CAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG-TACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTT-CCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAG-CCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA-TGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAG-TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG-CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC-CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG-CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA-CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA-CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG-GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTG-TGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAG-TCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCAC-CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG-CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTG-TTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACA-CTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQK-PGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED-VAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 827	VL de DNA	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAG-CCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCA-GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCA-GAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTC-TAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGG-CCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAG-GACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 828	Cadeia leve	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQK-PGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED-VAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT-KSFNRGEC
SEQ ID NO: 829	Cadeia leve de DNA	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAG-CCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCA-GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCA-GAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTC-TAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGG-TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGG-CCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAG-GACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG-CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAG-CGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTG-CCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG-GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA-GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG-CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC-TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA-GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG-CGAGTGC

Outros Inibidores de TIM-3 Exemplificativos

[00579] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 é

TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de TSR-022. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de APE5137 ou APE5121, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 12. APE5137, APE5121 e outros anticorpos anti-TIM-3 são divulgados no documento nº WO 2016/161270, incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00580] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 é LY3321367 (Eli Lilly). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de LY3321367.

[00581] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 é o clone de anticorpo F38-2E2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-TIM-3 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de F38-2E2.

[00582] Outros anticorpos anti-TIM-3 conhecidos incluem aqueles descritos, por exemplo, nos documentos nº WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, nº U.S. 8,552.156, nº U.S. 8.841.418 e nº U.S. 9.163.087, incorporados a título de referência em sua totalidade.

[00583] Em uma modalidade, o anticorpo anti-TIM-3 é um anticorpo

que compete pela ligação e/ou se liga ao mesmo epítopo em TIM-3 como um dos anticorpos anti-TIM-3 aqui descritos.

Tabela 12. Sequências de aminoácidos de outras moléculas de anticorpo anti-TIM-3 exemplificativas

APE5137		
SEQ ID NO: 830	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVS-TISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA-VYYCASMDYWGQGTTVTVSSA
SEQ ID NO: 831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGAS-TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGT-KVEIKR
APE5121		
SEQ ID NO: 832	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVR-QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE-DTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGTLVTVSSG
SEQ ID NO: 833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHK-PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED-VAVYYCQQYYSSPLTFGGGTKIEVK

Inibidores de CTLA-4 Exemplificativos

[00584] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de CTLA-4. O inibidor de CTLA-4 pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou um oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é Ipilimumabe (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) ou Tremelimumabe (Pfizer). O anticorpo Ipilimumabe e outros anticorpos anti-CTLA-4 são divulgados no documento nº U.S. 6,984,720, incorporado no presente documento a título de referência. O anticorpo Tremelimumabe e outros anticorpos anti-CTLA-4 são divulgados no documento nº U.S. 7,411,057, incorporado no presente documento a título de referência.

Agonistas de GITR exemplificativos

[00585] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um agonista de GITR. O agonista de GITR pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, uma imunoadesina, uma proteína de fusão ou um oligopeptídeo. Em algumas modalidades, o

agonista de GITR é GWN323 (Novartis), BMS-986156 (BMS), MK-4166 ou MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) ou INBRX-110 (Inhibrx).

Moléculas de Anticorpo anti-GITR Exemplificativas

[00586] Em uma modalidade, o agonista de GITR é uma molécula de anticorpo anti-GITR. Em uma modalidade, o agonista de GITR é uma molécula de anticorpo anti-GITR como descrito no documento WO 2016/057846, publicado em 14 de abril de 2016, intitulado "Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy", incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00587] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis regiões de determinação de complementaridade (CDRs) (ou coletivamente todas as CDRs) de uma região variável de cadeia pesada e leve que compreende uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 13 (*por exemplo,* das sequências de região variável de cadeia pesada e leve de MAB7 divulgadas na Tabela 13), ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 13. Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Kabat (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 13). Em algumas modalidades, as CDRs estão de acordo com a definição de Chothia (por exemplo, conforme apresentado na Tabela 13). Em uma modalidade, uma ou mais das CDRs (ou coletivamente todas as CDRs) têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais alterações, por exemplo, substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas) ou deleções, em relação a uma sequência de aminoácidos mostrada na Tabela 13, ou codificadas por uma sequência de nucleotídeos mostrada na Tabela 13.

[00588] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR

compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 909, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 911 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 913 e uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 914, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 916 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 918, cada uma divulgada na Tabela 13.

[00589] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 901, ou uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 901. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 902, ou uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 902. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 901 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 902.

[00590] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 905, ou uma sequência de nucleotídeos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 905. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 906, ou uma sequência de nucleotídeos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 906. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 905 e uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID

NO: 906.

[00591] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 903, ou uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 903. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 904, ou uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 904. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 903 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 904.

[00592] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 907, ou uma sequência de nucleotídeos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 907. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 908, ou uma sequência de nucleotídeos pelo menos 85%, 90%, 95%, ou 99% idêntica ou mais a SEQ ID NO: 908. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 907 e uma cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 908.

[00593] As moléculas de anticorpo descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos descritos no documento nº WO 2016/057846, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 13. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos da molécula de anticorpo anti-GITR exemplificativa

MAB7		
SEQ ID NO: 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGK GLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAP RLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQ SYSYPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 903	Cadeia Pesada	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGK GLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 904	Cadeia Leve	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAP RLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQ SYSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 905	VH de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAG-TCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTT-CTCCCTGTCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGG-CCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGG-CGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGG-TTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTG-CAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC-TACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCG-CCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTG-TCCTCC
SEQ ID NO: 906	VL de DNA	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTG-TCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAG-CCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCA-GAGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCG-CCTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGG-CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAG-TCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAAG-CTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 907	Cadeia Pesada de DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAG-TCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTT-CTCCCTGTCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGG-CCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGG-CGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGG-TTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTG-CAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC-TACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCG-CCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTG-TCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGG-CCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTG-CCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG-TGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTG-CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAG-CCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGA-ACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAA-CACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGA-CAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTG-CTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG-CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGAC-CTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGG-TGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA-CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAG-CACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG-GACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAA-CAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG-CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTG-

		CCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG-TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATA-TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA-CAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA-GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGG-TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATG-CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG-CCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 908	Cadeia Leve de DNA	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTG-TCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAG-CCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCA-GAGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCG-CCTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGG-CTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGG-CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAG-TCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAAG-CTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT-CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCAC-CGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGG-GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA-GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG-CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC-CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG-CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGAC-CAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 909 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
SEQ ID NO: 910 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY
SEQ ID NO: 911 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYYASSLMG
SEQ ID NO: 912 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
SEQ ID NO: 913 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 913 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 914 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
SEQ ID NO: 915 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
SEQ ID NO: 916 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
SEQ ID NO: 917 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 918 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT
SEQ ID NO: 919 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

Outros Agonistas de GITR Exemplificativos

[00594] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), também conhecida como BMS 986156 ou BMS986156. BMS-986156 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados em, por exemplo, nos documentos nº U.S. 9,228,016 e WO 2016/196792, incorporados por referência na sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de BMS-986156, por exemplo, conforme divulgado na Tabela 14.

[00595] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é MK-4166 ou MK-1248 (Merck). MK-4166, MK-1248 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados, *por exemplo,* nos documentos nº U.S.

8,709,424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 e Mahne *et al. Câncer Res.* 2017; 77(5):1108 a 1118, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de MK-4166 ou MK-1248.

[00596] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados, *por exemplo,* no documento nº U.S. 7,812,135, nº U.S. 8,388,967, nº U.S. 9,028,823, WO 2006/105021, e Ponte J *et al.* (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de TRX518.

[00597] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados, por exemplo, nos documentos nº US 2015/0368349 e WO 2015/184099, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de INCAGN1876.

[00598] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é AMG 228 (Amgen). AMG 228 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados em, por exemplo, nos documentos nº U.S. 9,464,139 e WO 2015/031667, incorporados por referência na sua totalidade. Em uma

modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de AMG 228.

[00599] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-GITR é INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 e outros anticorpos anti-GITR são divulgados, por exemplo, nos documentos nº US 2017/0022284 e WO 2017/015623, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, o agonista de GITR compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de INBRX-110.

[00600] Em uma modalidade, o agonista de GITR (por exemplo, uma proteína de fusão) é MEDI 1873 (MedImmune), também conhecido como MEDI1873. MEDI 1873 e outros agonistas de GITR são divulgados, *por exemplo,* nos documentos nº U.S. 2017/0073386, WO 2017/025610, e Ross *et al. Câncer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, o agonista de GITR compreende um ou mais dentre um domínio Fc de IgG, um domínio de multimerização funcional e um domínio de ligação de receptor de um ligante de receptor de TNF induzido por glicocorticoide (GITRL) de MEDI 1873.

[00601] Outros agonistas de GITR conhecidos (por exemplo, anticorpos anti-GITR) incluem aqueles descritos, por exemplo, no documento nº WO 2016/054638, incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00602] Em uma modalidade, o anticorpo anti-GITR é um anticorpo que compete pela ligação e/ou se liga ao mesmo epítopo em GITR como um dos anticorpos anti-GITR descritos no presente documento.

[00603] Em uma modalidade, o agonista de GITR é um peptídeo

que ativa a trajetória de sinalização de GITR. Em uma modalidade, o agonista de GITR é um fragmento de ligação à imunoadesina (por exemplo, um fragmento de ligação à imunoadesina que compreende uma porção de ligação de GITR ou extracelular de GITRL) fundida a uma região constante (por exemplo, uma região Fc de uma sequência de imunoglobulinas).

Tabela 14. Sequências de aminoácidos de outras moléculas de anticorpo anti-GITR exemplificativas

BMS-986156		
SEQ ID NO: 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA-VIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR-GGSMVRGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS-LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK

Moléculas de anticorpo multiespecífico anti-CD3 exemplificativas

[00604] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com uma molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 (por exemplo, uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 se liga a CD3 e um antígeno de tumor-alvo (TTA). Em uma modalidade, o TTA é escolhido a partir de CD19, CD20, CD38 ou CD123. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 está em um formato divulgado nas Figuras 1A, 1B, 1C e 125 do documento WO 2016/182751, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00605] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 é uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD123, por exemplo, XENP14045 (por exemplo, como apresentado na Tabela 15) ou uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD123 divulgada no documento WO 2016/086189 ou WO 2016/182751, incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo

biespecífico anti-CD3 x anti-CD123 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de XENP14045, ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma (por exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a mesma).

[00606] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 é um anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20, por exemplo, XENP13676 (por exemplo, como apresentado na Tabela 15) ou uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 divulgada no documento WO 2016/086189 ou WO 2016/182751, incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 compreende uma ou mais das sequências de CDR (ou coletivamente todas as sequências de CDR), a sequência de região variável de cadeia pesada ou cadeia leve ou a sequência de cadeia pesada ou cadeia leve de XENP13676, ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma (por exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a mesma).

Tabela 15. Sequências de aminoácidos de moléculas de anticorpo biespecífico anti-CD3 exemplificativas

XENP14045 (Fab-scFv-Fc anti-CD123 x anti-CD3)		
SEQ ID NO: 177	Cadeia pesada 1 (Fab-Fc anti-CD123)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT-FTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTV-DRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQG-TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK-DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS-LGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVD-GVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS-LTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS-KLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 178	Cadeia pesada 2 (scFv-Fc anti-CD3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR-QAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTIS-RDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY-VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVT-

		QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQK-PGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE-ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAP-PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWY-VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKN-QVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS-FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 179	Cadeia leve	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGN-QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSG-TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAP-SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL-QSGNSQESVTEQDSKDSTYS-LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
XENP13676 (Fab-scFv-Fc anti-CD20 x anti-CD3)		
SEQ ID NO: 180	Cadeia pesada 1 (Fab-Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR-QAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSIS-TAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVS-SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS-GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK-PSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL-MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE-EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWES-DGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR-WEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 181	Cadeia pesada 2 (scFv-Fc)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR-QAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTIS-RDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY-VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVT-QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQK-PGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE-ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAP-PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWY-VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK-CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKN-QVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS-FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 182	Cadeia leve	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPK-PLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISS-LQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES-VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT-KSFNRGEC

Complexos de IL15/IL-15Ra exemplificativos

[00607] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um complexo de IL-15/IL-15Ra. Em algumas modalidades, o complexo de IL-15/IL-15Ra é escolhido a partir de NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) ou CYP0150 (Cytune).

Complexos de IL-15/IL-15Ra exemplificativos

[00608] Em uma modalidade, o complexo de IL-15/IL-15Ra compreende IL-15 humano complexado com uma forma solúvel de IL-15Ra humano. O complexo pode compreender IL-15 covalentemente

ou não covalentemente ligado a uma forma solúvel de IL-15Ra. Em uma modalidade particular, a IL-15 humana é não covalentemente ligada a uma forma solúvel de IL-15Ra. Em uma modalidade particular, a IL-15 humana da composição compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 183 na Tabela 16 e a forma solúvel de IL-15Ra humano compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 na Tabela 16, como descrito no documento WO 2014/066527, incorporado a título de referência em sua totalidade. As moléculas descritas no presente documento podem ser produzidas por vetores, células hospedeiras e métodos descritos no documento nº WO 2007/084342, incorporado a título de referência em sua totalidade.

Tabela 16. Sequências de aminoácidos e nucleotídeos de complexos de IL-15/IL-15Ra exemplificativos

NIZ985		
SEQ ID NO: 183	IL-15 de humano	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 184	IL-15Ra Solúvel Humano	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

Outros complexos de IL-15/IL-15Ra exemplificativos

[00609] Em uma modalidade, o complexo de IL-15/IL-15Ra é ALT-803, uma proteína de fusão Fc de IL-15/IL-15Ra (complexo solúvel de IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 é divulgado no documento WO 2008/143794, incorporado a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a proteína de fusão Fc de IL-15/IL-15Ra compreende as sequências conforme divulgado na Tabela 17.

[00610] Em uma modalidade, o complexo de IL-15/IL-15Ra compreende IL-15 fundida ao domínio sushi de IL-15Ra (CYP0150, Cytune). O domínio sushi de IL-15Ra refere-se a um domínio que começa no primeiro resíduo de cisteína após o peptídeo de sinalização de IL-

15Ra e que termina no quarto resíduo de cisteína após o referido peptídeo de sinalização. O complexo de IL-15 fundido ao domínio sushi de IL-15Ra é divulgado nos documentos WO 2007/04606 e WO 2012/175222, incorporados a título de referência em sua totalidade. Em uma modalidade, a fusão de domínio sushi de IL-15/IL-15Ra compreende as sequências conforme divulgado na Tabela 17.

Tabela 17. Sequências de aminoácidos de outros complexos de IL-15/IL-15Ra exemplificativos

ALT-803 (Altor)		
SEQ ID NO: 185	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE-LQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTESGCKE-CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 186	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE-CVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD-GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN-KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG-FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR-WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fusão de domínio sushi de IL-15 / IL-15Ra (Cytune)		
SEQ ID NO: 187	IL-15 de humano	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE-LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE-CEELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS Em que X é E ou K
SEQ ID NO: 188	Domínios sushi e de dobradiça de IL-15Ra humana	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE-CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP

Agonistas de STING exemplificativos

[00611] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um agonista de STING. Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de mama, um carcinoma de célula escamosa, um melanoma, um câncer do ovário, um carcinoma de tuba falopiana, um carcinoma peritoneal, um sarcoma de tecido macio, um câncer esofageal, um câncer de cabeça e pescoço, um câncer endometrial, um câncer cervical ou um carcinoma de célula basal), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* uma leucemia (*por exemplo,* uma leucemia linfocítica crônica (CLL) ou uma linfoma (*por exemplo,* um linfoma

de célula B de zona marginal, um linfoma linfocítico pequeno, um linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin))). Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer de cabeça e pescoço (*por exemplo,* um carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (HNSCC)), um câncer de pele (*por exemplo,* melanoma), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)), ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00612] Em algumas modalidades, o agonista de STING é dinucleotídeo cíclico, *por exemplo,* um dinucleotídeo cíclico que compreende nucleobases de purina ou pirimidina (*por exemplo,* nucleobases de adenosina, guanina, uracila, timina ou citosina). Em algumas modalidades, as nucleobases do dinucleotídeo cíclico compreendem a mesma nucleobase ou nucleobases diferentes.

[00613] Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende uma nucleobase de adenosina ou guanosina. Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende uma nucleobase de adenosina e uma nucleobase de guanosina. Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende duas nucleobases de adenosina ou duas nucleobases de guanosina.

[00614] Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende um dinucleotídeo cíclico modificado, *por exemplo,* que compreende uma nucleobase modificada, uma ribose modificada ou uma ligação de fosfato modificada. Em algumas modalidades, o dinucleotídeo cíclico modificado compreende uma ligação de fosfato modificada, *por exemplo,* um tiofosfato.

[00615] Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende um dinucleotídeo cíclico (*por exemplo,* um dinucleotídeo cíclico modificado) com ligações de fosfato de 2',5' ou 3',5'. Em algumas modalidades, o agonista de STING compreende um dinucleotídeo cíclico

(*por exemplo,* um dinucleotídeo cíclico modificado) com estereoquímica de Rp ou Sp ao redor das ligações de fosfato.

[00616] Em algumas modalidades, o agonista de STING é Rp,Rp ditio 2',3' c-di-AMP (*por exemplo,* Rp,Rp-ditio c-[A(2',5')pA(3',5')p]), ou um dinucleotídeo cíclico análogo do mesmo. Em algumas modalidades, o agonista de STING é um composto representado na Publicação de Patente nº U.S. 2015/0056224 (*por exemplo,* um composto na Figura 2c, *por exemplo,* composto 21 ou composto 22). Em algumas modalidades, o agonista de STING é c-[G(2',5')pG(3',5')p], um derivado O-substituído de ditio ribose do mesmo ou um composto representado na Figura 4 das Publicações de PCT nºs WO 2014/189805 e WO 2014/189806. Em algumas modalidades, o agonista de STING é c-[A(2',5')pA(3',5')p] ou um derivado O-substituído de ditio ribose do mesmo, ou é um composto representado na Figura 5 das Publicações de PCT nºs WO 2014/189805 e WO 2014/189806. Em algumas modalidades, o agonista de STING é c-[G(2',5')pA(3',5')p] ou um derivado O-substituído de ditio ribose do mesmo, ou é um composto representado na Figura 5 das Publicações de PCT nºs WO 2014/189805 e WO 2014/189806. Em algumas modalidades, o agonista de STING é 2'-0-propargil-cíclico-[A(2',5')pA(3',5')p] (2'-0-propargil-ML-CDA) ou um composto representado na Figura 7 da Publicação de PCT nº WO 2014/189806.

[00617] Outros agonistas de STING exemplificativos são divulgados, *por exemplo,* nas Publicações de PCT nºs WO 2014/189805 e WO 2014/189806 e Publicação nº U.S. 2015/0056225.

Agentes de Ligação de CSF-1/1R Exemplificativos

[00618] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um agente de ligação de CSF-1/1R. Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer des-

crito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de próstata, um câncer de mama ou sinovite vilonodular pigmentada (PVNS)).

[00619] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF). M-CSF por vezes também é conhecido como CSF-1.

[00620] Em outra modalidade, o agente de ligação de CSF-1/1R é um inibidor de tirosina quinase de CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224. Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer cerebral (*por exemplo,* glioblastoma multiforme (GBM)), um câncer pancreático ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama negativo triplo (TNBC)).

[00621] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R (*por exemplo,* um inibidor de tirosina quinase de CSF-1R), 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224, é administrado em combinação com um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

[00622] Em certas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R (*por exemplo,* um inibidor de tirosina quinase de CSF-1R), 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224, é administrado em combinação com o inibidor de CD73 (*por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um tumor sólido avançado), *por exemplo,* um câncer cerebral (*por exemplo,* glioblastoma multiforme (GBM), *por exemplo,* glioblas-

toma recorrente), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama negativo triplo (*por exemplo,* NTBC)) ou um câncer pancreático (*por exemplo,* câncer pancreático avançado).

[00623] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é um inibidor de M-CSF, Composto A33 ou um agente de ligação a CSF-1 divulgado na Publicação de PCT nº WO 2004/045532 ou Publicação de PCT nº WO 2005/068503 incluindo RX1 ou 5H4 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo ou fragmento Fab contra M-CSF). Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer endometrial, um câncer de pele (*por exemplo,* melanoma), um câncer pancreático ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00624] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é um inibidor de CSF1R ou 4-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexilamino) benzotiazol-6-ilóxi)-N-metilpicolinamida. 4-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexilamino)benzotiazol-6-ilóxi)-N-metilpicolinamida é divulgado como o exemplo 157 na página 117 da Publicação de PCT nº WO 2007/121484.

[00625] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é pexidartinibe (Número de Registro do CAS 1029044-16-3). Pexidartinibe também é conhecido como PLX3397 ou 5-((5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2-amina. O Pexidartinibe é um inibidor de tirosina quinase receptor (RTK) de molécula pequena de KIT, CSF1R e FLT3. Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R, *por exemplo,* pexidartinibe, é usado em combinação com um inibidor de CD73, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento.

[00626] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é emactuzumabe. O Emactuzumabe também é conhecido como

RG7155 ou RO5509554. Emactuzumabe é um mAb de IgG1 humanizado que alveja CSF1R. Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R, *por exemplo,* pexidartinibe, é usado em combinação com um inibidor de CD73, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento.

[00627] Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R é FPA008. FPA008 é um mAb humanizado que inibe CSF1R. Em algumas modalidades, o agente de ligação de CSF-1/1R, *por exemplo,* FPA008, é usado em combinação com um inibidor de CD73, *por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento.

Inibidores de IDO/TDO exemplificativos

[00628] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) e/ou triptofano 2,3-dioxigenase (TDO). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de cólon, câncer de célula escamosa de cabeça e pescoço, câncer do ovário, câncer peritoneal, câncer de tuba falopiana, câncer de mama (*por exemplo,* câncer de mama metastático ou negativo para HER2)), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* um linfoma, *por exemplo,* um linfoma não Hodgkin ou um linfoma de Hodgkin (*por exemplo,* um linfoma de célula B grande difusa (DLBCL))).

[00629] Em algumas modalidades, o inibidor de IDO/TDO é escolhido a partir de (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometilidene]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (também conhecida como INCB24360), indoximode (1-metil-D-triptofano) ou α-ciclo-hexil-5H-Imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (também conhecido como NLG919).

[00630] Em algumas modalidades, o inibidor de IDO/TDO é epacadostate (Número de Registro do CAS: 1204669-58-8). O Epacadostate também é conhecido como INCB24360 ou INCB024360 (Incyte). O Epacadostate é um inibidor de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO1) potente e seletivo com IC50 de 10 nM, altamente seletivo em relação a outras enzimas relacionadas como IDO2 ou triptofano 2,3-dioxigenase (TDO).

[00631] Em algumas modalidades, o inibidor de IDO/TDO é indoximode (New Link Genetics). O Indoximode, o D isômero de 1-metil-triptofano, é um inibidor de trajetória de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) de molécula pequena administrado de modo oral que perturba os mecanismos através dos quais os tumores escapam da destruição imunomediada.

[00632] Em algumas modalidades, o inibidor de IDO/TDO é NLG919 (New Link Genetics). NLG919 é um inibidor de trajetória potente de IDO (indolamina-(2,3)-dioxigenase) com Ki/EC50 de 7 nM/75 nM em ensaios livres de célula.

[00633] Em algumas modalidades, o inibidor de IDO/TDO é F001287 (Flexus/BMS). F001287 é um inibidor de indolamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1) de molécula pequena.

Inibidores de TGF-β exemplificativos

[00634] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de fator de crescimento de transformação beta (TGF-β). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer cerebral (*por exemplo,* um glioma), um melanoma, um câncer de rim (*por exemplo,* um carcinoma celular renal), um mesotelioma maligno pleural (*por exemplo,* um mesotelioma maligno pleural recidivo) ou um câncer de

mama (*por exemplo,* um câncer de mama metastático)). Em certas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável de microssatélite (CRC de MSS), um câncer de fígado (*por exemplo,* um carcinoma hepatocelular), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (HSCLC)), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)), um câncer de expressão de TGF-β, um câncer pancreático, um câncer de próstata ou um câncer renal (*por exemplo,* um carcinoma celular renal).

[00635] O TGF-β pertence a uma grande família de citocinas estruturalmente relacionadas incluindo, *por exemplo,* proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), fatores de crescimento e de diferenciação, activinas e inibinas. Em algumas modalidades, os inibidores de TGF-β descritos no presente documento podem se ligar e/ou inibir um ou mais isoformas de TGF-β (*por exemplo,* um, dois ou todos os TGF-β1, TGF-β2 ou TGF-β3).

[00636] Em algumas modalidades, o inibidor de TGF-β é fresolimumabe (Número de Registro do CAS: 948564-73-6). O Fresolimumabe também é conhecido como GC1008. O Fresolimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga a e inibe isoformas 1, 2 e 3 de TGF-beta.

[00637] A cadeia pesada de fresolimumabe tem a sequência de aminoácidos de: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVIS
WVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYM
ELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKG-
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL-
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT-
KVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS-
RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS-
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-

KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN-VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 172).

[00638] A cadeia leve de fresolimumabe tem a sequência de aminoácidos de: ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR-LEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS-DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE-QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR-GEC (SEQ ID NO: 173).

[00639] Fresolimumabe é divulgado, *por exemplo,* no documento WO 2006/086469, nº U.S. 8,383,780 e nº U.S. 8,591,901.

[00640] Em algumas modalidades, o inibidor de TGF-β é XOMA 089. O XOMA 089 também é conhecido como XPA.42.089. XOMA 089 é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza ligantes 1 e 2 de TGF-beta.

[00641] A região variável de cadeia pesada de XOMA 089 tem a sequência de aminoácidos de: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQK-FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRAL-PSVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 174) (divulgada como SEQ ID NO: 6 no documento WO 2012/167143).

[00642] A região variável de cadeia leve de XOMA 089 tem a sequência de aminoácidos de: SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGAN-DIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATL-TISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID NO: 175) (divulgada como SEQ ID NO: 8 no documento WO 2012/167143).

[00643] Em certas modalidades, a combinação inclui um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento) e um inibidor de TGF-β (*por exemplo,* um inibidor

de TGF-β descrito no presente documento).

[00644] Em uma modalidade, a combinação inclui um inibidor de TGF-β, XOMA 089 ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2012/167143, e um inibidor de CD73 (*por exemplo,* um anticorpo anti-CD73 descrito no presente documento).

[00645] Em uma modalidade, o inibidor de TGF-β, XOMA 089, ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2012/167143, é administrado em combinação com um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer pancreático, um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (MSS-CRC)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo), um câncer de fígado (*por exemplo,* um carcinoma hepatocelular), um câncer de próstata ou um câncer renal (*por exemplo,* um carcinoma celular renal de célula clara).

Inibidores de VEGFR exemplificativos

[00646] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (*por exemplo,* um inibidor de um ou mais dentre VEGFR (*por exemplo,* VEGFR-1, VEGFR-2 ou VEGFR-3) ou VEGF). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um melanoma, um câncer de mama, um câncer de cólon, um câncer esofageal, um tumor estromal gastrointestinal (GIST), um câncer de rim (*por exemplo,* um câncer de célula renal), um câncer de fígado, um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), um câncer do ovário, um câncer pancreático, um câncer de próstata ou um câncer de estômago), *por exemplo,* uma malignân-

cia hematológica (*por exemplo,* um linfoma).

[00647] Em algumas modalidades, o inibidor de VEGFR é succinato de vatalanibe (Composto A47) ou um composto divulgado no documento EP 296122.

[00648] Em alguma modalidade, o inibidor de VEGFR é um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT ou Raf quinase C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)óxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Composto A37) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/030377.

[00649] Outros Inibidores de trajetória de VEGFR exemplificativos que podem ser usados nas combinações divulgadas no presente documento incluem, *por exemplo,* bevacizumabe (AVASTIN®), axitinibe (INLYTA®); alaninato de brivanibe (BMS-582664, propanoato de (S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi)propan-2-il)2-amino); sorafenibe (NEXAVAR®); pazopanibe (VOTRIENT®); malato de sunitinibe (SUTENT®); cediranibe (AZD2171, CAS 288383-20-1); vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinibe (GSK1363089); telatinibe (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); apatinibe (YN968D1, CAS 811803-05-1); imatinibe (GLEEVEC®); ponatinibe (AP24534, CAS 943319-70-8); tivozanibe (AV951, CAS 475108-18-0); regorafenibe (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); di-hidrocloreto de vatalanibe (PTK787, CAS 212141-51-0); brivanibe (BMS-540215, CAS 649735-46-6); vandetanibe (CAPRELSA® ou AZD6474); difosfato de motesanibe (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-di-hidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinecarboxamida, descritos na Publicação de PCT nº WO 02/066470); linfanibe (ABT869, CAS 796967-16-3); cabozantinibe (XL184, CAS 849217-68-1); lestaurtinibe (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-

metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metóxi-7-[[(3aα,5β,6aα)-octa-hidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); aflibercept (EYLEA®) e endostatina (ENDOSTAR®).

[00650] Os anticorpos anti-VEGF exemplificativos que podem ser usados nas combinações divulgadas no presente documento incluem, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal que se liga ao mesmo epítopo que o anticorpo anti-VEGF monoclonal A4.6.1 produzido por hibridoma ATCC HB 10709; um anticorpo anti-VEGF monoclonal humanizado recombinante gerado de acordo com Presta *et al.* (1997) Cancer Res. 57:4593 a 4599. Em uma modalidade, o anticorpo anti-VEGF é Bevacizumabe (BV), também conhecido como VEGF de rhuMAb ou AVASTIN®. O mesmo compreende regiões de framework de IgG1 humana mutada e regiões determinantes de complementaridade de ligação ao antígeno do anticorpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1 que bloqueia a ligação de VEGF humano aos seus receptores. O Bevacizumabe e outros anticorpos anti-VEGF humanizados são adicionalmente descritos na Patente nº U.S. 6,884,879 emitida em 26 de fevereiro de 2005. Os anticorpos adicionais incluem os anticorpos das séries G6 ou B20 (*por exemplo,* G6-31, B20-4.1), como descrito na Publicação de PCT nº WO2005/012359, Publicação de PCT nº WO2005/044853, o conteúdo desses pedidos de patente são expressamente incorporados no presente documento a título de referência. Para anticorpos adicionais, *consultar a* Patente nºs U.S. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, WO98/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, Publicações de Pedido de Patente nºs U.S. 2006/009360, 2005/0186208, 2003/0206899, 2003/0190317,

2003/0203409 e 2005/0112126; e Popkov *et al, Journal of Immunological Methods* 288: 149 a 164 (2004). Outros anticorpos incluem aqueles que se ligam a um epítopo funcional em VEGF humano que compreende os resíduos F17, MI 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, KI 01, EI 03 e C104 ou, alternativamente, que compreende resíduos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 e Q89.

Inibidores de c-MET exemplificativos

[00651] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de c-MET. Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer pancreático, um câncer de fígado, um câncer de tireoide (*por exemplo,* carcinoma de tireoide anaplásica), um tumor cerebral (*por exemplo,* um glioblastoma), um câncer de rim (*por exemplo,* um carcinoma celular renal) ou um câncer de cabeça e pescoço (*por exemplo,* um carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço)). Em certas modalidades, o câncer é um câncer de fígado, *por exemplo,* um carcinoma hepatocelular (HCC) (*por exemplo,* um HCC que expressa c-MET).

[00652] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é o Composto A17 ou um composto descrito nas Patentes nºs U.S. 7,767,675 e 8,420,645).

[00653] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é JNJ-38877605. JNJ-38877605 é um inibidor de molécula pequena, disponível de modo oral de c-Met. JNJ-38877605 se liga seletivamente a c-MET, inibindo, assim, a fosforilação de c-MET e perturbando as trajetórias de transdução de sinal de c-Met.

[00654] Em algumas modalidades, o inibidor de c-Met é AMG 208. AMG 208 é um inibidor de molécula pequena seletivo de c-MET. AMG

208 inibe a ativação dependente de ligante e independente de ligante de c-MET, inibindo sua atividade de tirosina quinase, que pode resultar em inibição de crescimento celular em tumores que superexpressam c-Met.

[00655] Em algumas modalidades, o inibidor de c-Met é AMG 337. AMG 337 é um de inibidor de c-Met biodisponível de modo oral. AMG 337 se liga seletivamente a c-MET, perturbando, assim, as trajetórias de transdução de sinal de c-MET.

[00656] Em algumas modalidades, o inibidor de c-Met é LY2801653. LY2801653 é um inibidor de molécula pequena, disponível de modo oral de c-Met. LY2801653 se liga seletivamente a c-MET, inibindo, assim, a fosforilação de c-MET e perturbando as trajetórias de transdução de sinal de c-Met.

[00657] Em algumas modalidades, o inibidor de c-Met é MSC2156119J. MSC2156119J é um de inibidor de c-Met biodisponível de modo oral. MSC2156119J se liga seletivamente a c-MET, o que inibe a fosforilação de c-MET e perturba as trajetórias de transdução de sinal mediado por c-Met.

[00658] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é capmatinibe. O capmatinibe também é conhecido como INCB028060. O capmatinibe é um inibidor de c-MET biodisponível de modo oral. O capmatinibe se liga seletivamente a c-Met, inibindo, assim, a fosforilação de c-Met e perturbando as trajetórias de transdução de sinal de c-Met.

[00659] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é crizotinibe. O Crizotinibe também é conhecido como PF-02341066. O Crizotinibe é um inibidor à base de aminopiridina disponível de modo oral da quinase de linfoma anaplásica de tirosina quinase de receptor (ALK) e o receptor de fator de crescimento de c-Met/hepatócito (HGFR). Crizotinibe, de uma maneira competitiva de ATP, se liga a e inibe a ALK quinase e proteínas de fusão de ALK. Além disso, o crizotinibe inibe c-

Met quinase, e perturba a trajetória de sinalização de c-Met. De modo geral, esse agente inibe o crescimento de célula de tumor.

[00660] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é golvatinibe. O Golvatinibe é um inibidor de c-MET e VEGFR-2 de quinase duplo biodisponível de modo oral com atividade antineoplásica potencial. O Golvatinibe se liga a e inibe as atividades tanto de c-MET quanto de VEGFR-2, o que pode inibir o crescimento de célula de tumor e a sobrevivência de células de tumor que superexpressam essas tirosinas quinases de receptor.

[00661] Em algumas modalidades, o inibidor de c-MET é tivantinibe. O Tivantinibe também é conhecido como ARQ 197. O Tivantinibe é um inibidor de molécula pequena de c-MET biodisponível de modo oral. O Tivantinibe se liga à proteína de c-MET e perturba as trajetórias de transdução de sinal de c-Met, o que pode induzir a morte celular em células de tumor que superexpressam a proteína de c-MET ou que expressam proteína de c-Met constitutivamente ativada.

Inibidores de IAP exemplificativos

[00662] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de Inibidor de Proteína de Apoptose (IAP). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer colorretal (CRC), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)), um câncer do ovário ou um câncer pancreático), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* um mieloma múltiplo).

[00663] Em algumas modalidades, o inibidor de IAP é (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-

oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Composto A21) ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8,552,003.

[00664] Em algumas modalidades, a combinação descrita no presente documento inclui um inibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Composto A21), ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8,552,003 e um inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune, *por exemplo,* um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

Inibidores de EGFR exemplificativos

[00665] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena), um câncer pancreático, um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)) ou um câncer de cólon). Em certas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (CRC de MSS)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de pulmão triplo negativo (TNBC)).

[00666] Em algumas modalidades, o inibidor de EGFR é (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757.

[00667] Em algumas modalidades, a combinação descrita no presente documento inclui um inibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-

(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757 e um inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune, *por exemplo,* um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

[00668] Em algumas modalidades, o inibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757, é administrado em combinação com um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer colorretal (CRC) (*por exemplo,* um MSS-CRC), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00669] Em algumas modalidades, o inibidor de EGFR é escolhido a partir de um ou mais dentre erlotinibe, gefitinibe, cetuximabe, panitumumabe, necitumumabe, PF-00299804, nimotuzumabe ou RO5083945.

Inibidores de mTOR exemplificativos

[00670] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de alvo de rapamicina (mTOR). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de próstata, um câncer de mama, um câncer cerebral, um câncer de bexiga, um câncer pancreático, um câncer renal ou um câncer de fígado, um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula pequena ou um câncer de pulmão de célula não pequena), um câncer respiratório/torácico, um sarcoma, um câncer de osso, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer

endócrino, um astrocitoma, um câncer cervical, um câncer neurológico, um câncer gástrico ou um melanoma), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* uma leucemia (*por exemplo,* leucemia linfocítica), *por exemplo,* um linfoma ou, *por exemplo,* um mieloma múltiplo). Em certas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (MSS CRC)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de pulmão triplo negativo (TNBC)).

[00671] Em algumas modalidades, o inibidor de mTOR é 8-(6-Metóxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Composto A41).

[00672] Em algumas modalidades, o inibidor de mTOR é everolimus (também conhecido como AFINITOR®; Composto A36) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318.

[00673] Em algumas modalidades, a combinação descrita no presente documento inclui o inibidor de mTOR, everolimus (Composto A36) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318 e um inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune, *por exemplo,* um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

[00674] Em algumas modalidades, o inibidor de mTOR, Everolimus (Composto A36) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318, é administrado em combinação com o inibidor de CD73 (*por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer colorretal, um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (NTBC)).

[00675] Em algumas modalidades, o inibidor de mTOR é escolhido a partir de um ou mais dentre rapamicina, temsirolimus (TORISEL®),

AZD8055, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomide 529 (P529), PF-04691502 ou PKI-587. ridaforolimus (formalmente conhecido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S, 15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-di-hidróxi-19,30-dimetóxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26, 28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclo-hexila, também conhecido como AP23573 e MK8669 e descrito na Publicação de PCT nº WO 03/064383); everolimus (AFINITOR® ou RAD001); rapamicina (AY22989, SIROLIMUS®); simapimode (Número de Registro do CAS: 164301-51-3); (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil) metanol (AZD8055); 2-Amino-8-[trans-4-(2-hidroxietóxi)ciclo-hexil]-6-(6-metóxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, Número de Registro do CAS: 1013101-36-4); N2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi] butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartilL-serina (SEQ ID NO: 176) sal interno (SF1126, Número de Registro do CAS: 936487-67-1) ou XL765 (SAR245409).

[00676] Outros Inibidores de mTOR exemplificativos incluem, mas sem limitações, temsirolimus; ridaforolimus dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E, 26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-di-hidróxi-19,30-dimetóxi-15,17,21,23,29, 35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo [30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclo-hexila, também conhecido como AP23573 e MK8669; everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimode; (5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-mino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietóxi)ciclo-hexil]-6-(6-metóxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF04691502); e N^2-

[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4*H*-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartilL-serina- (SEQ ID NO: 176), sal interno (SF1126); e XL765.

Inibidores de PI3K-γ, -δ exemplificativos

[00677] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase (PI3K), *por exemplo,* fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase gama e/ou delta (PI3K-γ,δ). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de próstata, um câncer de mama, um câncer cerebral, um câncer de bexiga, um câncer pancreático, um câncer renal, um tumor sólido, um câncer de fígado, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer endócrino, um câncer do ovário, um melanoma, um câncer do sistema reprodutor feminino, um câncer digestivo/gastrointestinal, um glioblastoma multiforme, um câncer de cabeça e pescoço ou um câncer de cólon), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* uma leucemia (*por exemplo,* uma leucemia linfocítica, *por exemplo,* leucemia linfocítica crônica (CLL) (*por exemplo,* CLL recidivo)), *por exemplo,* um linfoma (*por exemplo,* linfoma não Hodgkin (*por exemplo,* linfoma não Hodgkin de célula B folicular recidivo (FL) ou linfoma linfocítico pequeno recidivo (SLL)) ou, *por exemplo,* um mieloma múltiplo).

[00678] Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é um inibidor de isoformas delta e gama de PI3K. Os inibidores de PI3K exemplificativos que podem ser usados em combinação são descritos, *por exemplo,* nos documentos WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 e um inibidor de PI3K duplo.

[00679] Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K-γ,δ é idelalisibe (Número de Registro do CAS: 870281-82-6). O idelalisibe também é conhecido como ZYDELIG®, GS-1101, CAL-101 ou 5-Fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)propil]-4(3H)-quinazolinona. O idelalisibe bloqueia P110δ, a isoforma delta de PI3K. O idelalisibe é divulgado, *por exemplo,* em Wu *et al. Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6: 36.

[00680] Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K-γ,δ é 8-(6-Metóxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Composto A41).

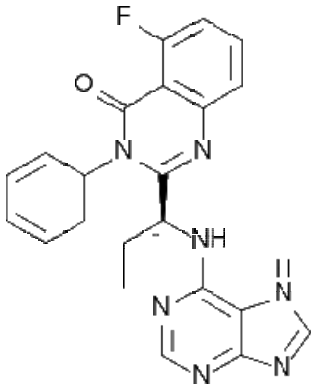
[00681] Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K-γ,δ é buparlisibe (Composto A6) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/084786.

[00682] Outros inibidores de PI3K-γ,δ exemplificativos que podem ser usados na combinação incluem, *por exemplo,* pictilisibe (GDC-0941), LY294002, pilaralisibe (XL147), PI-3065, PI-103, VS-5584 (SB2343), CZC24832, duvelisibe (IPI-145, INK1197), TG100-115, CAY10505, GSK1059615, PF-04691502, AS-605240, voxtalisibe (SAR245409, XL765), IC-87114, omipalisibe (GSK2126458, GSK458), TG100713, gedatolisibe (PF-05212384, PKI-587), PKI-402, análogo de XL147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-Metiladenina (3-MA), AS-252424, AS-604850 ou apitolisibe (GDC-0980, RG7422).

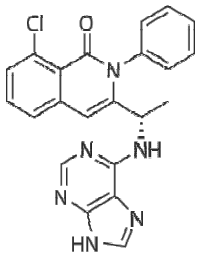
[00683] Em algumas modalidades, o inibidor de PI3K é o Composto A8 ou um composto descrito na Publicação de PCT nº WO2010/029082.

[00684] Em algumas modalidades, i inibidor de PI3K é um inibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Composto A13) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/124826.

[00685] Inibidores de PI3K-γ, -δ exemplificativos incluem, mas sem limitações, duvelisibe e idelalisibe. Idelalisibe (também denominado GS-1101 ou CAL-101; Gilead) é uma molécula pequena que bloqueia a isoforma delta de PI3K. A estrutura de idelalisibe (5-Fluoro-3-fenil-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ilamino)propil]-4(3*H*)-quinazolinona) é mostrada abaixo.



[00686] Duvelisibe (também conhecido como IPI-145; Infinity Pharmaceuticals e Abbvie) é uma molécula pequena que bloqueia PI3K-δ,γ. A estrutura de duvelisibe (8-Cloro-2-fenil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino) etil]-1(2H)-isoquinolinona) é mostrada abaixo.



[00687] Em uma modalidade, o inibidor é uma fosfatidilinositol 3-quinase dupla (PI3K) e o inibidor de mTOR selecionado a partir de 2-Amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietóxi)ciclo-hexil]-6-(6-metóxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF-04691502); *N*-[4-[[4-(Dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-*N*'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]ureia (PF-05212384, PKI-587); apitolisibe (GDC-0980, RG7422); 2,4-Difluoro-N-{2-(metilóxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}benzenossulfonamida (GSK2126458); ácido 8-(6-metoxipiridin-

3-il)-3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona maleico (NVP-BGT226); 3-[4-(4-morfolinilpirido [3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (PI-103); 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolino-9H-purin-6-il)pirimidin-2-amina (VS-5584, SB2343); ou N-[2-[(3,5-Dimetoxifenil)amino]quinoxalin-3-il]-4-[(4-metil-3-metoxifenil)carbonil]aminofenilsulfonamida (XL765).

Inibidores de JAK exemplificativos

[00688] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento é administrada em combinação com um inibidor de Janus quinase (JAK). Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de cólon, um câncer de próstata, um câncer de pulmão, um câncer de mama ou um câncer pancreático), *por exemplo,* uma malignância hematológica (*por exemplo,* uma leucemia (*por exemplo,* uma leucemia mieloide ou uma leucemia linfocítica), *por exemplo,* um linfoma (*por exemplo,* um linfoma não Hodgkin) ou um mieloma múltiplo).

[00689] Em algumas modalidades, o inibidor de JAK é 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Composto A17) ou um sal di-hidroclórico do mesmo, ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514.

[00690] Em alguma modalidade, o inibidor de JAK é fosfato de ruxolitinibe (também conhecido como JAKAFI; Composto A18) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514.

Terapias Celulares Exemplificativas

[00691] As moléculas de anticorpo anti-CD73 também podem ser combinadas com uma terapia celular, por exemplo, uma terapia de receptor de antígeno quimérico (CAR), uma terapia de célula T, uma terapia de célula assassina natural (NK) ou uma terapia de célula dendrí-

tica.

Combinações com terapias de CAR

[00692] As moléculas de anticorpo anti-CD73 descritas no presente documento podem ser administradas em combinação com um segundo agente terapêutico, por exemplo, uma célula que compreende um receptor de antígeno quimérico (CAR). O CAR pode compreender i) um domínio extracelular de ligação de antígeno, ii) um domínio transmembranar e iii) um domínio de sinalização intracelular (que pode compreender um ou ambos dentre um domínio de sinalização primária e um domínio coestimulante). O CAR pode compreender adicionalmente uma sequência líder e/ou uma sequência sucessora. Em modalidades específicas, o construto de CAR compreende um domínio de scFv, em que o scFv pode ser precedido por uma sequência líder opcional, e seguido por uma sequência sucessora opcional, uma região transmembranar e um domínio de sinalização intracelular, por exemplo, em que os domínios são contíguos a e no mesmo quadro de leitura para formar uma única proteína de fusão.

[00693] Em algumas modalidades, a molécula de CAR compreende uma molécula de CAR de CD19 descrita no presente documento, por exemplo, uma molécula de CAR de CD19 descrita no documento nº U.S. 2015/0283178, por exemplo, CTL019. Nas modalidades, o CAR de CD19 compreende um aminoácido, ou tem uma sequência de nucleotídeos mostrada no documento nº U.S. 2015/0283178, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (por exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a mesma).

[00694] Em uma modalidade, a célula T de CAR que se liga a CD19 tem a designação de USAN TISAGENLECLEUCEL-T. CTL019 é produzida por uma modificação de gene de células T mediada por inser-

ção estável por meio de transdução com um vetor lentiviral deficiente de replicação de auto-inativação (LV) que contém o transgene de CTL019 sob o controle do promotor EF-1 alfa. CTL019 pode ser uma mistura de células T positivas e negativas quanto ao transgene que são administradas ao sujeito com base na percentagem de células T positivas quanto ao transgene.

[00695] Em uma modalidade, o CAR CD19 compreende uma sequência de aminoácidos fornecida como SEQ ID NO: 12 na publicação PCT WO2012/079000. Na modalidade, a sequência de aminoácidos é:

[00696] MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 132), ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (por exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a mesma), com ou sem a sequência de peptídeo de sinal indicada nas letras maiúsculas.

[00697] Em uma modalidade, a sequência de aminoácidos é:

[00698] diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgr-

reeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkgh-dglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 133), ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (por exemplo, uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com a mesma).

Domínio de ligação de antígeno de um receptor de antígeno quimérico (CAR)

[00699] O domínio de ligação de antígeno pode ser qualquer domínio que se liga ao antígeno incluindo, mas sem limitações, um anticorpo monoclonal, um anticorpo policlonal, um anticorpo recombinante, um anticorpo humano, um anticorpo humanizado e um fragmento funcional do mesmo, incluindo, mas sem limitações, um anticorpo de domínio único como um domínio variável de cadeia pesada (VH), um domínio variável de cadeia leve (VL) e um domínio variável (VHH) de nanocorpo derivado de camelídeo, e a um arcabouço alternativo conhecido na especialidade por funcionar como o domínio de ligação de antígeno, como um domínio de fibronectina recombinante, um receptor de célula T (TCR) ou um fragmento dos mesmos, por exemplo, TCR de cadeia única e similares. Em alguns casos, é benéfico que o domínio de ligação de antígeno seja derivado da mesma espécie em que o CAR será finalmente usado. Por exemplo, para uso em seres humanos, pode ser benéfico que o domínio de ligação de antígeno do CAR compreenda resíduos humanos ou humanizados para o domínio de ligação de antígeno de um anticorpo ou fragmento de anticorpo.

[00700] Em algumas modalidades, o domínio de ligação de antígeno do CAR é um fragmento de anticorpo de scFv que é humanizado em comparação com a sequência murina do scFv do qual é derivada.

[00701] Em algumas modalidades, o domínio de ligação de antígeno se liga a um antígeno de tumor descrito no presente documento. Nas modalidades, o antígeno de tumor é escolhido a partir de: CD19;

CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (também chamado de subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24); molécula-1 tipo lectina tipo C (CLL-1 ou CLECL1); CD33; variante de receptor de fator de crescimento epidérmico III (EGFRvIII); gangliosídeo G2 (GD2); gangliosídeo GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); maturação de célula B de membro da família de receptor de TNF (BCMA); antígeno de Tn ((Ag de Tn) ou (GalNAcα-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico da próstata (PSMA); receptor órfão tipo tirosina quinase de receptor 1 (ROR1); Tirosina Quinase Tipo Fms 3 (FLT3); glicoproteína associada a tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembriônico (CEA); molécula de adesão de célula epitelial (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidade de receptor de Interleucina-13 alfa-2 (IL-13Ra2 ou CD213A2); Mesotelina; receptor 11 de interleucina alfa (IL-11Ra); antígeno de célula-tronco da próstata (PSCA); Serina de Protease 21 (Testisina ou PRSS21); receptor de fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR2); antígeno de Lewis(Y) ; CD24; receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta beta (PDGFR-beta); antígeno embriônico específico de estágio-4 (SSEA-4); CD20; receptor de Folato alfa; tirosina-quinase de proteína de receptor ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, associada à superfície celular (MUC1); receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR); molécula de adesão de célula neural (NCAM); Prostase; fosfatase de ácido prostático (PAP); fator de alongamento 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína de ativação de fibroblasto alfa (FAP); receptor de fator de crescimento tipo insulina 1 (receptor de IGF-I), anidrase carbônica IX (CAIX); Proteassomo (Prossomo, Macropaina) subunidade, Tipo Beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusão oncogene que consiste em região de grupamento de ponto de ruptura (BCR) e homólogo de oncogene viral de leucemia murina de Abelson1 (Abl) (bcr-abl); tirosinase; receptor de efrina tipo-A 2 (EphA2); Fucosil GM1; molécula

de adesão de sialil Lewis (sLe); gangliosídeo GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); transglutaminase 5 (TGS5); antígeno associado a melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); o-acetil-GD2 gangliosídeo (OAcGD2); receptor de Folato beta; marcador endotelial de tumor 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial de tumor 7-relacionado (TEM7R); claudina 6 (CLDN6); receptor de hormônio estimulante de tiroide (TSHR); membro D, grupo 5, classe C de receptor acoplado à proteína G (GPRC5D); quadro de leitura cromossomo X aberto 61 (CXORF61); CD97; CD179a; quinase de linfoma anaplástica (ALK); ácido polissiálico; específico de placenta 1 (PLAC1); porção de hexassacarídeo de globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciação de glândula mamária (NY-BR-1); uroplacina 2 (UPK2); receptor celular do vírus da Hepatite A 1 (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor acoplado à proteína G 20 (GPR20); complexo de antígeno de linfócito 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfativo 51E2 (OR51E2); Proteína de Quadro de Leitura Alternada Gama de TCR (TARP); proteína de tumor de Wilms (WT1); antígeno de Câncer/testículo 1 (NY-ESO-1); antígeno de Câncer/testículo 2 (LAGE-1a); antígeno associado à Melanoma 1 (MAGE-A1); gene variante de translocação de ETS 6, localizado no cromossomo 12p (ETV6-AML); proteína de espermatozoide 17 (SPA17); Família de Antígeno X, Membro 1A (XAGE1); receptor de superfície celular de ligação de angiopoietina 2 (Tie 2); antígeno de câncer de testículo de melanoma-1 (MAD-CT-1); antígeno de câncer de testículo de melanoma - 2 (MAD-CT-2); antígeno relacionado a Fos 1; proteína de tumor p53 (p53); p53 mutante; prosteína; sobrevivência; telomerase; antígeno de tumor de carcinoma de próstata-1 (PCTA-1 ou Galectina 8), antígeno de melanoma reconhecido por células T 1 (MelanA ou MART1); sarcoma de rato (Ras) mutante; transcriptase reversa da Telomerase humana (hTERT); pontos de ruptura de translocação de sarcoma; inibi-

dor de melanoma de apoptose (ML-IAP); ERG (protease transmembranar, serina 2 (TMPRSS2) gene de fusão de ETS); N-Acetil glucosaminil-transferase V (NA17); proteína de caixa emparelhada Pax-3 (PAX3); receptor de androgênio; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma oncogênio vjral de mielocitomatose v-myc aviana (MYCN); Membro C de Família Homóloga de Ras (RhoC); proteína relacionada à tirosinase 2 (TRP-2); Citocoromo P450 1B1 (CYP1B1); Fator de Ligação de CCCTC tipo (Proteína de Dedo de Zinco) (BORIS ou Irmão do Regulador de Sítios Impressos), Antígeno de Carcinoma de Célula Escamosa Reconhecido por células T 3 (SART3); proteína de caixa emparelhada Pax-5 (PAX5); proteína de ligação de proacrosina sp32 (OY-TES1); proteína tirosina quinase específica de linfócito (LCK); proteína de âncora de quinase A 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, ponto de ruptura de X 2 (SSX2); Receptor para Advanced Glycation Endproducts (RAGE-1); ubíquo renal 1 (RU1); ubíquo renal 2 (RU2); legumaina; vírus do papiloma humano E6 (HPV E6); vírus do papiloma humano E7 (HPV E7); carboxil esterase intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor tipo imunoglobulina associada a leucócito 1 (LAIR1); fragmento Fc de receptor de IgA (FCAR ou CD89); membro da subfamília de receptor tipo imunoglobulinade leucócito A 2 (LILRA2); membro de família tipo molécula CD300 f (CD300LF); membro da família de domínio de lectina tipo C 12 A (CLEC12A); antígeno de célula estromal da medula óssea 2 (BST2); tipo receptor de hormônio tipo mucina contendo módulo de EGF 2 (EMR2); antígeno de linfócito 75 (LY75); Glipican-3 (GPC3); tipo receptor de Fc 5 (FCRL5); e polipeptídeo tipo lambda de imunoglobulina 1 (IGLL1).

[00702] Em uma modalidade, a molécula de CAR compreende uma BCMA molécula de CAR, por exemplo, um CAR de BCMA descrito no documento U.S. 2016/0046724 ou WO 2016/014565, incorporado no

presente documento a título de referência. Nas modalidades, o CAR de BCMA compreende um aminoácido, ou tem uma sequência de nucleotídeos de uma molécula de CAR, ou um domínio de ligação de antígeno de acordo com U.S. 2016/0046724, ou Tabela 1 ou 16, SEQ ID NO: 271 ou SEQ ID NO: 273 de WO 2016/014565, incorporado no presente documento a título de referência, ou uma sequência substancialmente idêntica a qualquer uma das sequências supracitadas (por exemplo, que tem pelo menos cerca de 85%, 90% ou 95% de identidade de sequência com qualquer uma das sequências de CAR de BCMA supracitadas). As sequências de aminoácidos e nucleotídeos que codificam as moléculas de CAR de BCMA e domínios de ligação de antígeno (*por exemplo,* incluindo uma, duas, três CDRs de VH; e uma, duas, três CDRs de VL de acordo com Kabat ou Chothia), são especificadas em WO 2016/014565.

Domínio transmembranar de um receptor de antígeno quimérico (CAR)

[00703] Em relação ao domínio transmembrana, em várias modalidades, um CAR pode ser concebido para compreender um domínio transmembrana que está ligado ao domínio extracelular do CAR.

[00704] O domínio transmembranar pode ser derivado de uma fonte natural ou de uma fonte recombinante. Quando a fonte é natural, o domínio pode ser derivado de qualquer proteína ligada a membrana ou transmembrana. Em um aspecto, o domínio transmembrana é capaz de sinalizar o(s) domínio(s) intracelular(es) sempre que o CAR se tenha ligado a um alvo. Um domínio transmembranar pode incluir pelo menos a região (ou regiões) transmembranar de, por exemplo, a cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de célula T, CD28, CD27, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar pode incluir pelo menos a região (ou regiões) transmembranar, por exemplo, de KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1

(CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gama, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D ou NKG2C.

[00705] Em alguns casos, o domínio transmembranar pode ser fixado à região extracelular do CAR, por exemplo, o domínio de ligação de antígeno do CAR, por meio de uma articulação, por exemplo, uma articulação de uma proteína humana. Por exemplo, em uma modalidade, a dobradiça pode ser uma dobradiça de Ig (imunoglobulina) humana (por exemplo, uma dobradiça de IgG4, uma dobradiça de IgD), um ligador de GS (por exemplo, um ligador de GS aqui descrito), uma dobradiça de KIR2DS2 ou uma dobradiça de CD8a.

Domínio de sinalização intracelular de um receptor de antígeno quimérico (CAR)

[00706] O domínio citoplasmático ou região do CAR inclui um domínio de sinalização intracelular. Um domínio de sinalização intracelular é geralmente responsável pela ativação de pelo menos uma das funções efetoras normais da célula imune onde o CAR foi introduzido.

[00707] Os exemplos de domínios de sinalização intracelulares para uso no CAR incluem as sequências citoplasmáticas do receptor de célula T (TCR) e correceptores que atuam em concerto para iniciar a transdução de sinal após o engate de receptor de antígeno, assim como qualquer derivado ou variante dessas sequências e qualquer sequência recombinante que tem a mesma capacidade funcional.

[00708] Um domínio de sinalização primário regula a ativação primária do complexo de TCR de um modo estimulador ou de um modo inibidor. Domínios de sinalização intracelulares primários que atuam de um modo estimulador podem conter motivos de sinalização que são conhecidos como motivos de ativação baseados em tirosina do imunorreceptor ou ITAMs.

[00709] Os exemplos de ITAM contendo domínios de sinalização intracelulares primários incluem aqueles de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12. Em uma modalidade, um CAR compreende um domínio de sinalização intracelular, por exemplo, um domínio de sinalização primária de CD3-zeta.

[00710] O domínio de sinalização intracelular do CAR pode compreender o domínio de sinalização de CD3-zeta por si só ou pode ser combinado com qualquer(quaisquer) outro(s) domínio(s) de sinalização intracelular(es) desejados útil(úteis) no contexto de um CAR da invenção. Por exemplo, o domínio de sinalização intracelular do CAR pode compreender uma porção de cadeia CD3 zeta e um domínio de sinalização coestimulador. O domínio de sinalização coestimulador se refere a uma porção do CAR compreendendo o domínio intracelular de uma molécula coestimuladora. Uma molécula coestimuladora é uma molécula da superfície celular que não um receptor de antígenos ou seus ligantes que é necessária para uma resposta eficiente de linfócitos a um antígeno. Os exemplos de tais moléculas incluem CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno associado à função de linfócito-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 e um ligante que se liga a CD83, e similares. Por exemplo, a coestimulação de CD27 demonstrou intensificar a expansão, a função efetora e a sobrevivência de células de CART humanas in vitro e aumenta a persistência de célula T humana e atividade antitumor in vivo

(Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706). Os exemplos adicionais de tais moléculas coestimulantes incluem CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp e CD19a.

Ativação e Expansão de Células Efetoras Imunes (por exemplo, Células T)

[00711] As células efetoras imunes como células T podem ser ativadas e expandidas geralmente com o uso de métodos como descrito, por exemplo, nas Patentes nºs U.S. 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; e Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2006/0121005, incorporados no presente documento a título de referência.

[00712] Exemplos de células efetoras imunes incluem células T, por exemplo, células T alfa/beta e células T gama/delta, células B, células exterminadoras naturais (NK), células T exterminadoras naturais (NKT), mastócitos e fagócitos derivados da linhagem mieloide.

[00713] Os métodos para produzir células que expressam CAR são descritos, por exemplo, no documento U.S. 2016/0185861, incorporado no presente documento a título de referência.

Vacinas de Câncer Exemplificativas

[00714] As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser combina-

das com um agente imunogênico, como células cancerosas, antígenos de tumor purificados (incluindo proteínas recombinantes, peptídeos e moléculas de carboidrato), células e células transfectadas com genes que codificam citocinas imunoestimulantes (He *et al.* (2004) *J. Immunol*. 173:4919-28). Os exemplos não limitantes de vacinas de tumor que podem ser usados incluem peptídeos de melanoma antígenos, como peptídeos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MART1 e/ou tirosinase, células de tumor transfectadas para expressar a citocina GM-CSF, vacinas à base de DNA, vacinas à base de RNA e vacinas à base de transdução viral. A vacina de câncer pode ser profilática ou terapêutica.

[00715] O bloqueio de CD73 pode ser usado em conjunto com uma coleção de proteínas recombinantes e/ou peptídeos expressados em um tumor para gerar uma resposta imune a essas proteínas.

[00716] Outras vacinas de tumor podem incluir as proteínas de vírus implicados em cânceres humanos como Vírus do Papiloma Humano (HPV), Vírus da Hepatite (HBV e HCV), Vírus de Sarcoma de Herpes de Kaposi (KHSV) e vírus de Epstein–Barr (EBV). Outra forma de antígeno específico de tumor que pode ser usada em conjunto com o bloqueio de CD73 são as proteínas de choque térmico purificadas (HSP) isoladas do tecido de tumor em si. Essas proteínas de choque térmico contêm fragmentos de proteínas das células de tumor e essas HSPs são altamente eficazes na entrega ao antígeno apresentando células para suscitar imunidade de tumor (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585 a 1588; Tamura, Y. *et al*. (1997) *Science* 278:117 a 120).

[00717] As células dendríticas (DC) são células potentes que apresentam antígeno que podem ser usadas para iniciar respostas específicas de antígeno. As DC's podem ser produzidas *ex vivo* e carregadas com vários antígenos de proteína e peptídeo, assim como extratos de

célula de tumor (Nestle, F. *et al*. (1998) *Nature Medicine* 4: 328 a 332). As DCs também podem ser transduzidas por meios genéticos para expressar esses antígenos de tumor também. As DCs também foram fundidas diretamente às células de tumor para os propósitos de imunização (Kugler, A. *et al*. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Como um método de vacinação, a imunização de DC pode ser efetivamente combinada com o bloqueio de CD73 para ativar respostas antitumorais mais potentes.

Vírus Oncolíticos Exemplificativos

[00718] As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser administradas em combinação com o vírus oncolítico. Em modalidades, vírus oncolíticos são capazes de se replicar seletivamente em, e despoletar a morte de, ou retardar o crescimento de, uma célula cancerígena. Em alguns casos, os vírus oncolíticos não têm qualquer efeito ou têm um efeito mínimo sobre células cancerígenas. Em algumas modalidades, a combinação é usada para tratar um câncer, *por exemplo,* um câncer descrito no presente documento. Em certas modalidades, o câncer é um câncer cerebral, *por exemplo,* um glioblastoma (GBM). Um vírus oncolítico inclui, mas sem limitações, um adenovírus oncolítico, Vírus Simplex da Herpes oncolíticos, retrovírus oncolíticos, parvovírus oncolíticos, vírus de vacina oncolítico, vírus de Sindbis oncolítico, vírus influenza oncolítico ou vírus de RNA oncolítico (*por exemplo,* reovírus oncolítico, Vírus da Doença de Newcastle oncolítico (NDV), Vírus de sarampo oncolítico ou Vírus de somatite vesicular oncolítico (VSV)).

[00719] Os vírus oncolíticos exemplificativos incluem, mas sem limitações, os seguintes:

[00720] Adenovírus Oncolítico do Grupo B (ColoAd1) (PsiOxus Therapeutics Ltd.) (consultar, por exemplo, Identificador de Teste Clínico: NCT02053220);

[00721] ONCOS-102 (anteriormente chamado de CGTG-102), que

é um adenovírus que compreende fator estimulante de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF) (Oncos Therapeutics) (consultar, por exemplo, Identificador de Teste Clínico: NCT01598129);

[00722] VCN-01, que é um adenovírus oncolítico humano geneticamente modificado codificando hialuronidase PH20 humana (VCN Biosciences, S.L.) (consultar, por exemplo, Identificadores de Teste Clínico: NCT02045602 e NCT02045589);

[00723] Adenovírus Condicionalmente Replicativo ICOVIR-5, que é um vírus derivado do sorótipo de adenovírus humano tipo selvagem 5 (Had5) que foi modificado para se replicar seletivamente em células cancerígenas com uma trajetória desregulada de retinoblastoma/E2F (Institut Català d'Oncologia) (consultar, por exemplo, Identificador de Teste Clínico: NCT01864759);

[00724] Celyvir, que compreende células-tronco mesenquimais autólogas derivadas da medula óssea (MSCs) infectadas com ICOVIR5, um adenovírus oncolítico (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Espanha/ Ramon Alemany) (consultar, por exemplo, Identificador de Teste Clínico: NCT01844661);

[00725] CG0070, que é um adenovírus de sorotipo oncolítico de replicação condicional 5 (Ad5) em que o promotor de E2F-1 humano conduz a expressão dos genes virais de E1a essenciais, restringindo, assim, a replicação viral e a citotoxicidade às células de tumor defeituosas de trajetória de Rb (Cold Genesys, Inc.) (consultar, por exemplo, Identificador de Teste Clínico: NCT02143804); ou

[00726] DNX-2401 (anteriormente denominado Delta-24-RGD), que é um adenovírus que foi geneticamente modificado para se replicar seletivamente em células deficientes de trajetória de retinoblastoma (Rb) e para infectar as células que expressam certas integrinas de ligação de RGD de modo mais eficaz (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/ DNAtrix, Inc.) (consultar, por exemplo, Identi-

ficador de Teste Clínico: NCT01956734).

[00727] Em algumas modalidades, um vírus oncolítico descrito no presente documento é administrado por injeção, *por exemplo,* injeção subcutânea, intra-arterial, intravenosa, intramuscular, intratecal ou intraperitoneal. Em modalidades, um vírus oncolítico aqui descrito é administrado por meio de intratumoral, transdérmica, transmucosa, oral, intranasal ou pulmonar.

Terapias de Câncer Exemplificativas Adicionais

[00728] As combinações exemplificativas de moléculas de anticorpo anti-CD73 (sozinhas ou em combinação com outros agentes estimulantes) e padrão de cuidado para câncer, incluem pelo menos o seguinte. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, *por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento, é usada em combinação com um agente padrão de cuidado de câncer quimioterapêutico incluindo, mas sem limitações, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), injeção de busulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desóxi-5-fluorocitidina, carboplatina (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucila (Leukeran®), cisplatina (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® ou Neosar®), citarabina, citosina arabinoside (Cytosar-U®), injeção de lipossomo de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), cloridrato de daunorrubicina (Cerubidine®), injeção de lipossomo de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), cloridrato de doxorrubicina (Adriamicina®, Rubex®), etoposídeo (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracila (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiureia (Hydrea®), Idarrubicina (Idamicina®), ifosfamida (IFEX®), irinotecana (Camptosar®), L-asparaginase (ELSPAR®), cálcio

de leucovorina, melfalano (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinetol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), fênix (Ítrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosano 20 com implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), teniposídeo (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), cloridrato de topotecano para injeção (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), Ibrutinibe, idelalisibe e vedotinade brentuximabe.

[00729] Agentes alquilantes exemplificativo incluem, sem limitação, mostardas de nitrogênio, derivados etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureias e triazenos: mostarda de uracila (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetino (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, RevimmuneTM), ifosfamida (Mitoxana®), melfalano (Alkeran®), Clorambucil (Leukeran®), pipobromano (Amedel®, Vercyte®), trietilenomelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilenotiofosforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), bussulfano (Busilvex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) e Dacarbazina (DTIC-Dome®). Os agentes alquilantes exemplificativos adicionais incluem, sem limitação, Oxaliplatina (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® e Temodal®); Dactinomicina (também conhecida como actinomicina-D, Cosmegen®); Melfalano (também conhecido como L-PAM, L-sarcolisina, e mostarda de fenilalanina, Alkeran®); Altretamina (também conhecida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Carmustina (BiCNU®); Bendamustina (Treanda®); Busulfano (Busulfex® e Myleran®); Carboplatina (Paraplatin®); Lomustina (também conhecida como CCNU, CeeNU®); Cisplatina (também conhecida como CDDP, Platinol® e Platinol®-AQ); Clo-

rambucila (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytoxan® e Neosar®); Dacarbazina (também conhecida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (também conhecida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednumustina; Procarbazina (Matulane®); Mecloretamina (também conhecida como mostarda de nitrogênio, mustina e cloridrato de mecloroetamina, Mustargen®); Estreptozocina (Zanosar®); Tiotepa (também conhecida como tiofosfoamida, TESPA e TSPA, Thioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); e HCl de Bendamustina (Treanda®).

[00730] As antraciclinas exemplificativas incluem, *por exemplo,* doxorrubicina (Adriamycin® e Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorrubicina (cloridrato de dauorrubicina, daunomicina e cloridrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorrubicina lipossomal (lipossomo de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirrubicina (Ellence™); idarrubicina (Idamicina®, Idamicina PFS®); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; e desacetilravidomicina. Os alcaloides de vinca exemplificativos que podem ser usados em combinação com as moléculas de anticorpo anti-CD73, incluem, mas sem limitações, tartrato de vinorrelbina (Navelbine®), Vincristina (Oncovin®) e Vindesina (Eldisine®)); vinblastina (também conhecida como sulfato de vinblastina, vincaleucoblastina e VLB, Alkaban-AQ® e Velban®); e vinorrelbina (Navelbine®).

[00731] Os inibidores de proteossomo exemplificativos que podem ser usados em combinação com as moléculas de anticorpo anti-CD73 incluem, mas sem limitações, bortezomibe (Velcade®); carfilzomibe (PX-171-007, (*S*)-4-Metil-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomibe (NPI-0052); citrato de ixazomibe (MLN-9708); delanzomibe (CEP-

18770); e *O*-Metil-*N*-[(2-metil-5-tiazolil)carbonil]-L-seril-*O*-metil-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-metil-2-oxiranil]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-L-serinamida (ONX-0912).

[00732] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73, *por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73 descrita no presente documento, é usada em combinação com um inibidor de tirosina quinase (*por exemplo,* um inibidor de tirosina quinase receptora (RTK)). O inibidor de tirosina quinase exemplificativo inclui, mas sem limitações, um inibidor de trajetória de fator de crescimento epidérmico (EGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR)), um inibidor de trajetória de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (*por exemplo,* um inibidor de VEGFR-1, um inibidor de VEGFR-2, um inibidor de VEGFR-3)), um inibidor de trajetória de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR) (*por exemplo,* um inibidor de PDGFR-ß)), um inibidor de RAF-1, um inibidor de KIT e um inibidor de RET. Em algumas modalidades, o agente anticâncer usado em combinação com o inibidor tipo porco-espinho é selecionado a partir do grupo que consiste em: axitinibe (AG013736), bosutinibe (SKI-606), cediranibe (RECENTIN™, AZD2171), dasatinibe (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinibe (TARCEVA®), gefitinibe (IRESSA®), imatinibe (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinibe (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinibe (CEP-701), neratinibe (HKI-272), nilotinibe (TASIGNA®), semaxanibe (semaxinibe, SU5416), sunitinibe (SUTENT®, SU11248), toceranibe (PALLADIA®), vandetanibe (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanibe (PTK787, PTK/ZK), trastuzumabe (HERCEPTIN®), bevacizumabe (AVASTIN®), rituximabe (RITUXAN®), cetuximabe (ERBITUX®), panitumumabe (VECTIBIX®), ranibizumabe (Lucentis®), nilotinibe (TA-

SIGNA®), sorafenibe (NEXAVAR®), alemtuzumabe (CAMPATH®), ozogamicina de gemtuzumabe (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanibe (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinibe (EKB-569), vandetanibe (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanibe), AEE788, AP24534 (ponatinibe), AV-951(tivozanibe), axitinibe, BAY 73-4506 (regorafenibe), alaninato de brivanibe (BMS-582664), brivanibe (BMS-540215), cediranibe (AZD2171), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinibe (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanibe (AMG-706), MP-470, OSI-930, Cloridrato de Pazopanibe, PD173074, Tosilato de Sorafenibe (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), vatalanibe, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Os inibidores de tirosina quinase são escolhidos a partir de sunitinibe, erlotinibe, gefitinibe ou sorafenibe.

[00733] A terapia de radiação pode ser administrada através de um dentre vários métodos, ou uma combinação de métodos, incluindo, sem limitação, terapia de feixe externo, terapia de radiação interna, radiação por implante, radiocirurgia estereotática, terapia de radiação sistêmica, radioterapia e braquiterapia intersticial permanente ou temporária. O termo "braquiterapia" se refere à terapia de radiação entregue por um material radioativo confinado espacialmente inserido no corpo em um tumor ou próximo ao mesmo ou outro sítio de doença de tecido proliferativa. O termo se destina, sem limitação, a incluir exposição aos isótopos radioativos (*por exemplo,* At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e os isótopos radioativos de Lu). As fontes de radiação adequadas para uso como um condicionador de célula da presente invenção incluem tanto sólidos quanto líqui-

dos. A título de exemplo não limitante, a fonte de radiação pode ser um radionuclídeo, como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como uma fonte sólida, I-125 como uma fonte sólida ou outros radionuclídeos que emitem fótons, partículas beta, radiação gama ou outros raios terapêuticos. O material radioativo também pode ser um fluido produzido a partir de qualquer solução de radionuclídeo (ou radionuclídeos), *por exemplo,* uma solução de I-125 ou I-131, ou um fluido radioativo pode ser produzido com o uso de uma pasta fluida de um fluido adequado contendo partículas pequenas de radionuclídeos sólidos, como Au-198, Y-90.

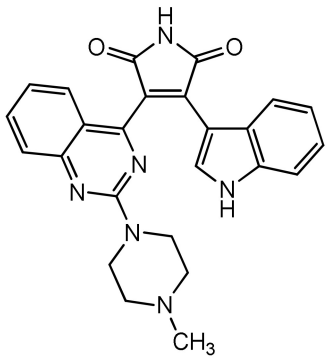
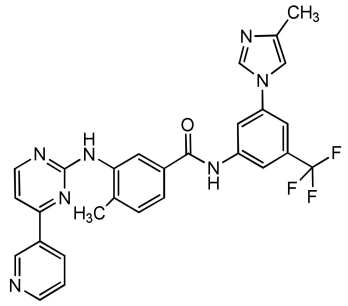
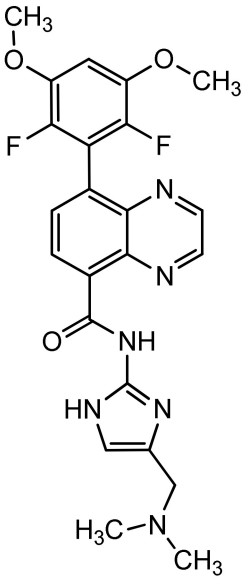
[00734] O bloqueio de CD73 também pode ser efetivamente combinado com regimes quimioterapêuticos. Nesses casos, pode ser possível reduzir a dose de reagente quimioterapêutico administrado.

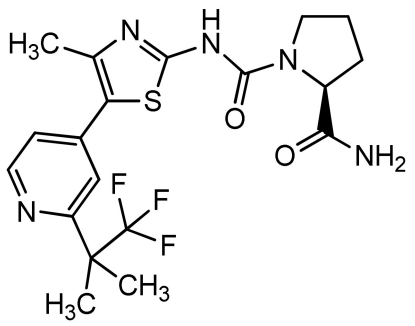
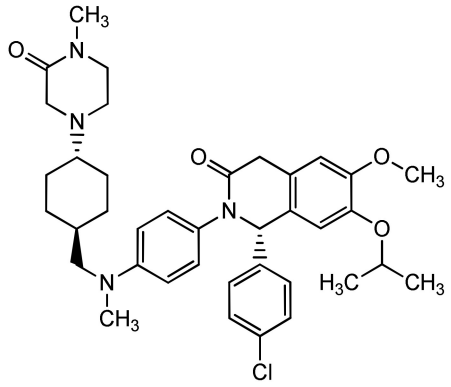
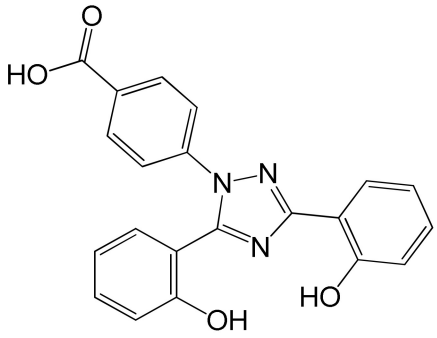
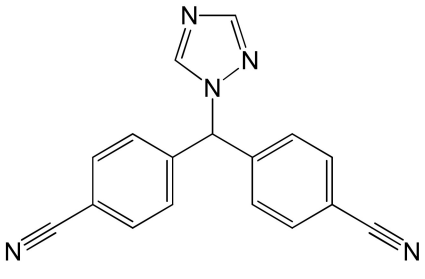
[00735] Os agentes citotóxicos exemplificativos que podem ser administrados em combinação com uma molécula de anticorpo anti-CD73 incluem agentes antimicrotúbulo, inibidores de topoisomerase, antimetabólitos, inibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de vinca, agentes intercalantes, agentes capazes de interferir com uma trajetória de transdução de sinal, agentes que promovem apoptose, inibidores de proteossomo e radiação (*por exemplo,* irradiação local ou de corpo inteiro).

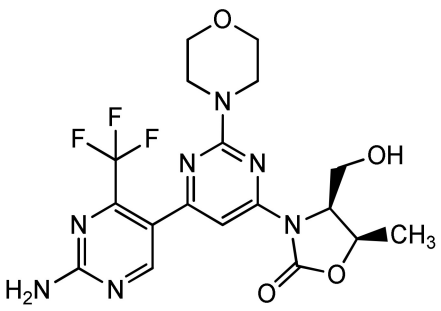
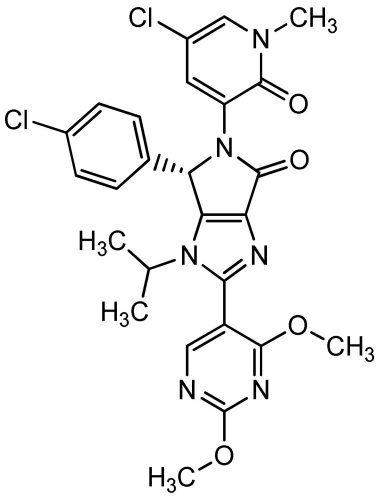
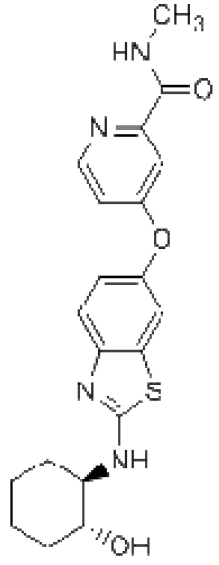
[00736] Em certas modalidades, qualquer uma das combinações divulgadas no presente documento, alternativamente ou em combinação, inclui adicionalmente um ou mais dos agentes descritos na Tabela 18.

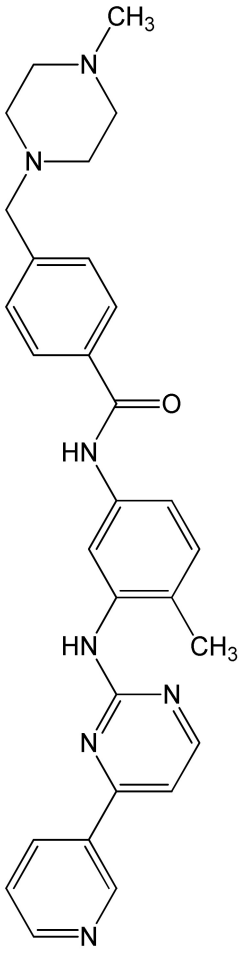
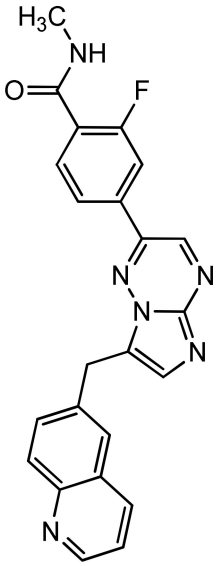
Tabela 18. Agentes terapêuticos selecionados que podem ser administrados em combinação com as moléculas de anticorpo anti-CD73, *por exemplo,* como um agente único ou em combinação com outros imunomoduladores descritos no presente documento. Cada publicação listada nesta Tabela é incorporada no presente documento a título de

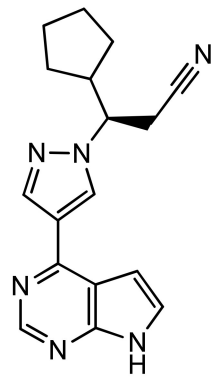
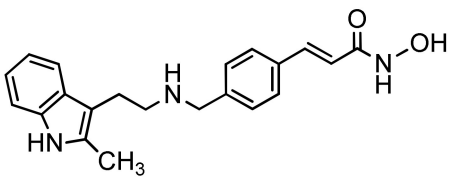
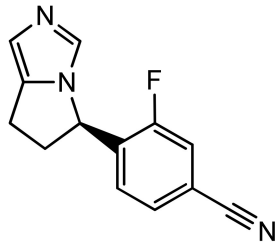
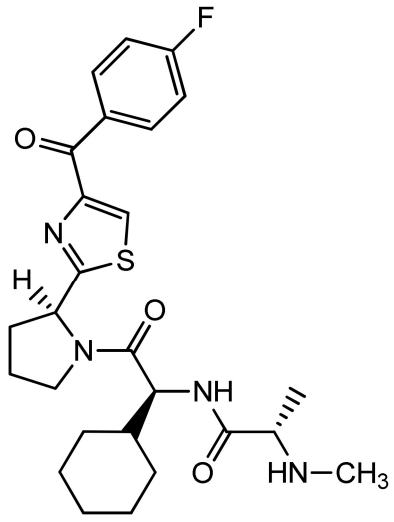
referência em sua totalidade, incluindo todas as fórmulas estruturais nas mesmas.

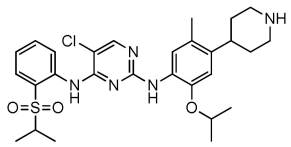
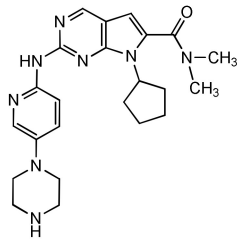
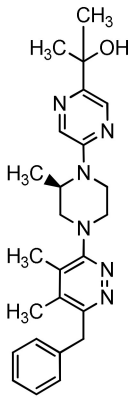
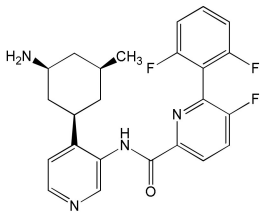
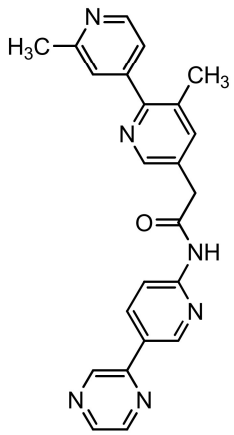
	Nome Genérico Marca Registrada	**Estrutura do Composto**	**Patentes/Publicações de Pedido de Patente**
A1	Sotrastaurina		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Mono-hidrato de HCl de nilotinibe TASIGNA®	 HCl • H_20	WO 2004/005281 US 7.169.791
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667

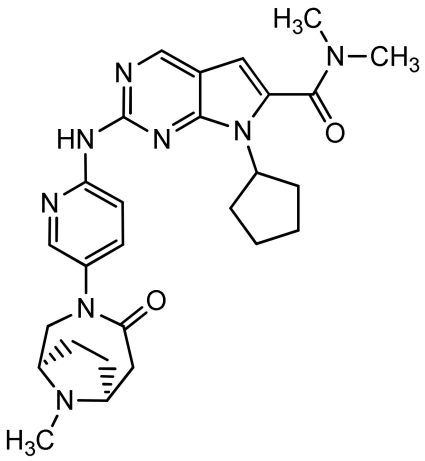
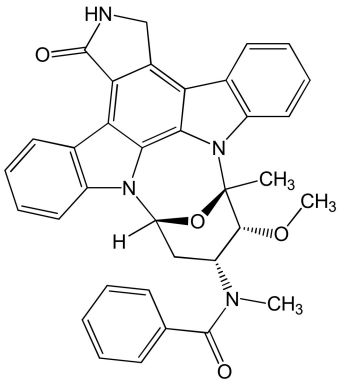
A8			WO 2010/029082
A10			WO 2011/076786
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4.978.672

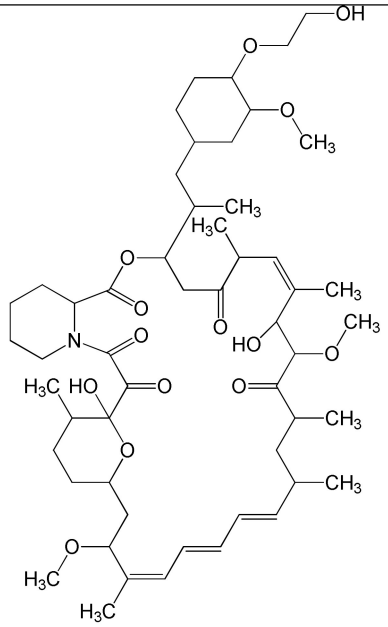
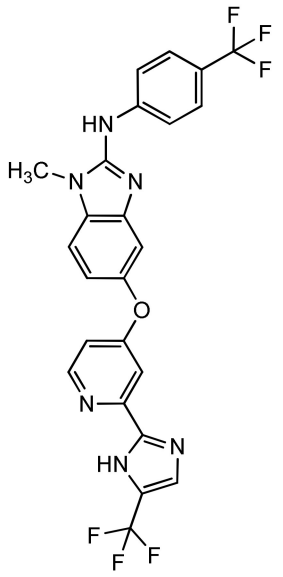
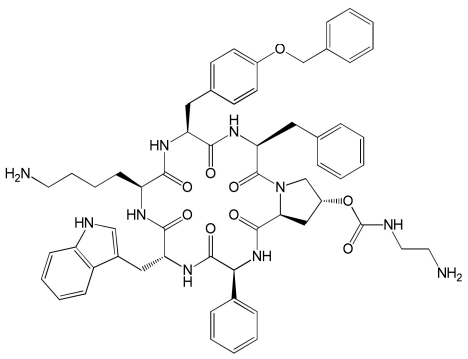
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

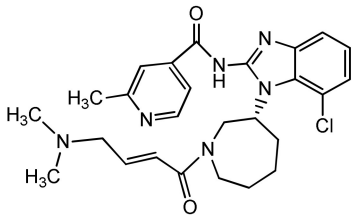
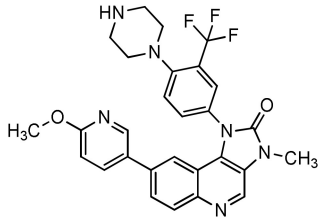
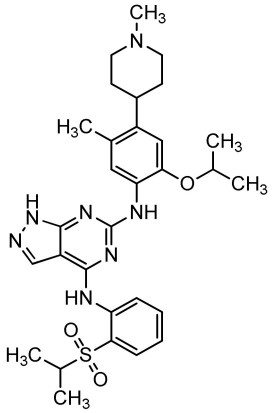
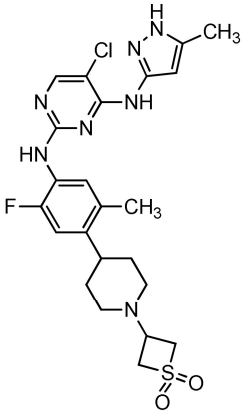
A16	Mesilato de imatinibe GLEEVEC®	 Mesilato	WO 1999/003854
A17		 Sal di-hidroclórico	EP 2099447 US 7.767.675 US 8.420.645

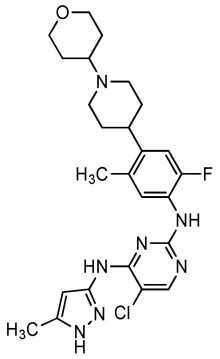
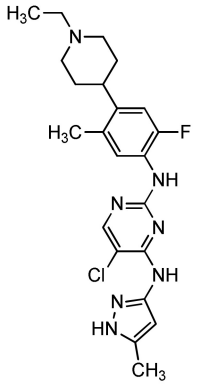
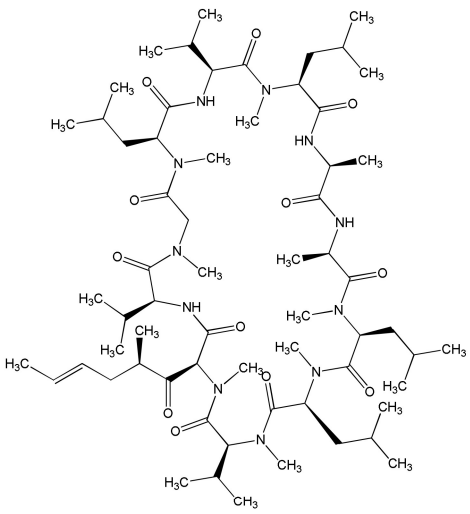
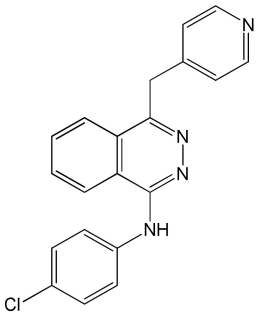
A18	Fosfato de ruxolitinibe JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 nº U.S. 7,598.257 WO 2014/018632
A19	Panobinostate		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostate		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 nº U.S. 8,546.336

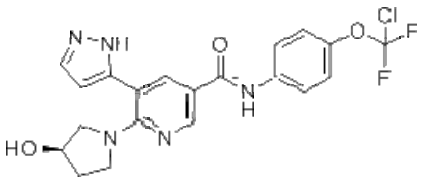
A23	ceritinibe ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8.039.479
A24			US 8.415.355 US 8.685.980
A25			WO 2010/007120
A26		Anticorpo monoclonal humano para PRLR	US 7.867.493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 nº U.S. 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849

A30			WO 2011/101409
A31		Anticorpo monoclonal humano para HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8.735.551
A32		Conjugado de fármaco e anticorpo (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (*consultar* Tabela 1, parágrafo [00191]) Ligante: SMCC (*consultar* parágrafo [00117] Carga útil: DM1 (*consultar* parágrafo [00111] *Consultar* ainda Reivindicação 29
A33		Anticorpo monoclonal ou Fab para M-CSF	WO 2004/045532
A35	Midostaurina		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

A36	Everolimus AFINITOR®		WO 2014/085318
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	Diaspartato de pasireotida SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7.473.761

A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 nº U.S. 8,519.129
A44			WO 2010/002655 US 8.519.129

			
A45			WO 2010/002655
A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122
A47	Succinato de vatalanibe	 succinato	WO 98/35958

A48		Inibidor de IDH	WO2014/141104
A49		Inibidor de BCR-ABL 	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Inibidor de cRAF	WO2014/151616
A51		Inibidor competitivo de ERK1/2 ATP	WO2015/066188

[00737] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é escolhido a partir de um ou mais dentre: 1) um inibidor de quinase de proteína C (PKC); 2) um inibidor de proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) um inibidor de uma 3-quinase de fosfoinositídeo (PI3K) e/ou alvo de rapamicina (mTOR); 4) um inibidor de citocromo P450 (por exemplo, um inibidor de CYP17 ou um inibidor de 17alfa-hidroxilase/C17-20 liase); 5) um agente quelante de ferro; 6) um inibidor de aromatase; 7) um inibidor de p53, por exemplo, um inibidor de uma interação de p53/Mdm2; 8) um indutor de apoptose; 9) um inibidor de angiogênese; 10) um inibidor de aldosterona sintase; 11) um inibidor de receptor suavizado (SMO); 12) um inibidor de receptor de prolactina (PRLR); 13) um inibidor de sinalização de Wnt; 14) um inibidor de CDK4/6; 15) um inibidor de receptor de fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGFR2)/receptor de fator de crescimento de fibroblasto 4 (FGFR4); 16) um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF); 17) um inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, Flt3 (por exemplo, FLK2/STK1) ou PKC; 18) um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2 (por exemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT ou Raf quinase C; 19) um inibidor de agonista de somatostatina e/ou uma liberação de hormônio de crescimento; 20) um inibidor de quinase de linfoma anaplásica (ALK); 21) um inibidor de receptor de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) um inibidor de P-glicoproteína 1; 23) um inibidor de receptor de fator de crescimento

endotelial vascular (VEGFR); 24) um inibidor de BCR-ABL quinase; 25) um inibidor de FGFR; 26) um inibidor de CYP11B2; 27) um inibidor de HDM2, por exemplo, um inibidor da interação de HDM2-p53; 28) um inibidor de uma tirosina quinase; 29) um inibidor de c-MET; 30) um inibidor de JAK; 31) um inibidor de DAC; 32) um inibidor de 11β-hidroxilase; 33) um inibidor de IAP; 34) um inibidor de PIM quinase; 35) um inibidor de Porcupine; 36) um inibidor de BRAF, por exemplo, BRAF V600E ou BRAF de tipo selvagem; 37) um inibidor de HER3; 38) um inibidor de MEK; ou 39) um inibidor de uma lipídio quinase, por exemplo, como descrito no presente documento e na Tabela 18.

[00738] O inibidor de tirosina quinase exemplificativo inclui, mas sem limitações, um inibidor de trajetória de fator de crescimento epidérmico (EGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR)), um inibidor de trajetória de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (*por exemplo,* um inibidor de VEGFR-1, um inibidor de VEGFR-2, um inibidor de VEGFR-3)), um inibidor de trajetória de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) (*por exemplo,* um inibidor de receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR) (*por exemplo,* um inibidor de PDGFR-ß)), um inibidor de RAF-1, um inibidor de KIT e um inibidor de RET.

[00739] Em uma modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de PKC, Sotrastaurina (Composto A1), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/039549, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PKC é Sotrastaurina (Composto A1) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº

WO 2005/039549. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Sotrastaurina (Composto A1), ou um composto como descrito na Publicação de PCT nº WO 2005/039549, para tratar um distúrbio como um câncer, um melanoma, um linfoma não Hodgkin, uma doença intestinal inflamatória, rejeição ao transplante, um distúrbio oftálmico ou psoríase.

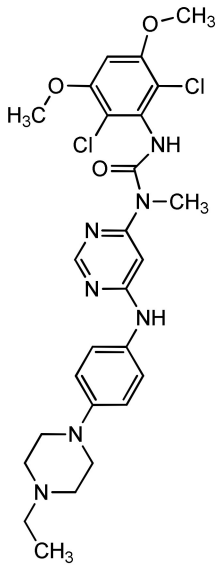
[00740] Em uma modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de BCR-ABL, TASIGNA (Composto A2), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2004/005281, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de BCR-ABL é TASIGNA ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2004/005281. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com TASIGNA (Composto A2), ou um composto como descrito na Publicação de PCT nº WO 2004/005281, para tratar um distúrbio como uma leucemia linfocítica, Doença de Parkinson, um câncer neurológico, um melanoma, um câncer digestivo/gastrointestinal, um câncer colorretal, uma leucemia mieloide, um câncer de cabeça e pescoço ou hipertensão pulmonar.

[00741] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um HSP90 inibidor, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento, por exemplo, um câncer, um mieloma múltiplo, um câncer de pulmão de célula não pequena, um linfoma, um câncer gástrico, um câncer de mama, um câncer digestivo/gastrointestinal, um câncer pancreático, um câncer colorretal, um tumor sólido ou um distúrbio de hematopoiese.

[00742] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, é usada em combinação com um inibidor de PI3K e/ou mTOR, 8-(6-Metóxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Composto A41), para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K e/ou mTOR é 8-(6-Metóxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Composto A41). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 8-(6-Metóxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Composto A41), para tratar um distúrbio como um câncer, um câncer de próstata, uma leucemia (*por exemplo,* leucemia linfocítica), um câncer de mama, um câncer cerebral, um câncer de bexiga, um câncer pancreático, um câncer renal, um tumor sólido ou um câncer de fígado.

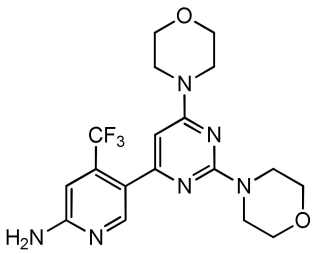
[00743] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de FGFR, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilureia (Composto A5) ou um composto divulgado na Patente no U.S. 8,552,002, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de FGFR é 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilureia (Composto A5) ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8,552,002. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com o Composto A5, ou um composto como descrito no documento nº U.S. 8,552,002, para tratar um distúr-

bio como um câncer digestivo/gastrointestinal, um câncer hematológico ou um tumor sólido. Composto A5 tem a seguinte estrutura:



[00744] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de PI3K, Buparlisibe (Composto A6), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/084786, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é Buparlisibe (Composto A6) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/084786. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Buparlisibe (Composto A6), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/084786, para tratar um distúrbio como, um câncer de próstata, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer endócrino, uma leucemia, um câncer do ovário, um melanoma, um câncer de bexiga, um câncer de mama, um câncer do sistema reprodutor feminino, um câncer digestivo/gastrointestinal, um câncer colorretal, um glioblastoma multiforme, um tumor sólido, um linfoma não Hodgkin, um distúrbio de hematopoiese ou um câncer de cabeça e pescoço. O Composto A6 tem a se-

guinte estrutura:



[00745] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de FGFR, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Composto A7) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2009/141386 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de FGFR é 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida(Composto A7) ou um composto divulgado em uma Publicação de PCT nº WO 2009/141386. Em uma modalidade, o inibidor de FGFR é 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Composto A7). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Composto A7), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2009/141386, para tratar um distúrbio como um câncer caracterizado por angiogênese.

[00746] Em outra modalidade a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de PI3K, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida

(Composto A8) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/029082 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Composto A8) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/029082. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Composto A8), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/029082, para tratar um distúrbio como um câncer gástrico, um câncer de mama, um câncer pancreático, um digestivo/câncer gastrointestinal, um tumor sólido e um câncer de cabeça e pescoço.

[00747] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de citocromo P450 (*por exemplo,* a inibidor de CYP17) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/149755, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de citocromo P450 (*por exemplo,* o inibidor de CYP17) é CFG920 ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/149755; nº U.S. 8,263,635 B2; ou EP 2445903 B1. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/149755, para tratar câncer de próstata.

[00748] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de HDM2, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropóxi-6-

metóxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclo-hexil)metil)amino)fenil)-1,2-di-hidroisoquinolin-3(4H)-ona (Composto A10) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2011/076786 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento). Em uma modalidade, o inibidor de HDM2 é (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropóxi-6-metóxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclo-hexil)metil)amino)fenil)-1,2-di-hidroisoquinolin-3(4H)-ona (Composto A10) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2011/076786. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropóxi-6-metóxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclo-hexil)metil)amino)fenil)-1,2-di-hidroisoquinolin-3(4H)-ona (Composto A10) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2011/076786, para tratar um distúrbio como um tumor sólido.

[00749] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um agente quelante de ferro, Deferasirox (também conhecido como EXJADE; Composto A11), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 1997/049395 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o agente quelante de ferro é Deferasirox ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 1997/049395. Em uma modalidade, o agente quelante de ferro é Deferasirox (Composto A11). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Deferasirox (Composto A11), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 1997/049395, para tratar sobrecarga de ferro, hemocromatose ou mielodisplasia.

[00750] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma

combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de aromatase, Letrozole (também conhecido como FEMARA; Composto A12), ou um composto divulgado no documento nº US 4,978,672 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de aromatase é Letrozol (Composto A12) ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 4.978.672. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Letrozole (Composto A12), ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 4,978,672, para tratar um distúrbio como um câncer, um leiomiossarcoma, um câncer do endométrio, um câncer de mama, um câncer do sistema reprodutor feminino ou uma deficiência hormonal.

[00751] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de PI3K, *por exemplo,* um inibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Composto A13) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/124826 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PI3K é (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Composto A13) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/124826. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Composto A13), ou um composto divulgado na Publicação de PCT no WO2013/124826, para tratar um distúrbio como um câncer ou um tumor sólido avançado.

[00752] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de p53 e/ou uma interação de p53/Mdm2, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-di-hidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Composto A14), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/111105 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de p53 e/ou de uma interação de p53/Mdm2 é (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-di-hidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Composto A14) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/111105. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-di-hidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Composto A14), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2013/111105, para tratar um distúrbio como um câncer ou um sarcoma de tecido macio.

[00753] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de tirosina quinase de CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT no WO 2005/073224 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de tirosina quinase de CSF-1R é 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto

A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224, para tratar um distúrbio como câncer.

[00754] Em certas modalidades, o inibidor de tirosina quinase de CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (Composto A15), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2005/073224, é administrado em combinação com o inibidor de CD73 (*por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer, *por exemplo,* um tumor sólido (*por exemplo,* um tumor sólido avançado). Os cânceres exemplificativos que podem ser tratados pela combinação incluem, mas sem limitações, um câncer cerebral (*por exemplo,* glioblastoma multiforme (GBM), *por exemplo,* glioblastoma recorrente), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama negativo triplo (*por exemplo,* NTBC)) ou um câncer pancreático (*por exemplo,* câncer pancreático avançado). Os recursos comuns desses cânceres incluem, *por exemplo,* uma biologia de tumor caracterizada por altos níveis de TAMs no microambiente de tumor que podem contribuir para a imunoevasão e a imunossupressão. Em algumas modalidades, o bloqueio de CSF-1R em conjunto com uma terapia anti-CD73 pode, *por exemplo,* promover a reprogramação de TAMs e/ou remover a imunossupressão de linfócitos de infiltração de tumor (TIL).

[00755] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um indutor de apoptose e/ou um inibidor de angiogênese, como mesilato de Imatinibe (também conhecido como GLEEVEC®;

Composto A16) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO1999/003854 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito. Em uma modalidade, o indutor de apoptose e/ou um inibidor de angiogênese é mesilato de Imatinibe (Composto A16) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO1999/003854. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com mesilato de Imatinibe (Composto A16), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO1999/003854, para tratar um distúrbio como um câncer, um mieloma múltiplo, um câncer de próstata, uma câncer de pulmão de célula não pequena, um linfoma, um câncer gástrico, um melanoma, um câncer de mama, um câncer pancreático, um câncer digestivo/gastrointestinal, um câncer colorretal, um glioblastoma multiforme, um câncer de fígado, um câncer de cabeça e pescoço, asma, esclerose múltipla, alergia, demência de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica ou artrite reumatoide.

[00756] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de JAK, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Composto A17), ou um sal di-hidroclórico do mesmo, ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de JAK é 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Composto A17), ou um sal di-hidroclórico do mesmo, ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Composto A17), ou um sal di-hidroclórico do mesmo, ou um composto

divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514, para tratar um distúrbio como câncer colorretal, leucemia mieloide, câncer hematológico, doença autoimune, linfoma não Hodgkin ou trombocitemia.

[00757] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de JAK, Fosfato de ruxolitinibe (também conhecido como JAKAFI; Composto A18) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de JAK é Fosfato de ruxolitinibe (Composto A18) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Fosfato de ruxolitinibe (Composto A18), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/070514, para tratar um distúrbio como um câncer de próstata, uma leucemia linfocítica, um mieloma múltiplo, um linfoma, um câncer de pulmão, um leucemia, caquexia, um câncer de mama, um câncer pancreático, artrite reumatoide, psoríase, um câncer colorretal, uma leucemia mieloide, um câncer hematológico, uma doença autoimune, um linfoma não Hodgkin ou trombocitemia.

[00758] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de desacetilase (DAC), Panobinostate (Composto A19), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/072493 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de DAC é Panobinostate (Composto A19) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/072493. Em uma modalidade, uma molé-

cula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Panobinostate (Composto A19), um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/072493, para tratar um distúrbio como um câncer colorretal, um câncer de pulmão de célula pequena, um câncer respiratório/torácico, um câncer de próstata, um mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, um câncer de osso, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer endócrino, um linfoma, um câncer neurológico, um leucemia, HIV/AIDS, um distúrbio imune, rejeição ao transplante, um câncer gástrico, um melanoma, um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)), um câncer pancreático, um câncer colorretal, um glioblastoma multiforme, uma leucemia mieloide, um câncer hematológico, um câncer renal, um linfoma não Hodgkin, um câncer de cabeça e pescoço, distúrbios de hematopoiese ou um câncer de fígado. Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (CRC de MSS)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de pulmão triplo negativo (TNBC)).

[00759] Em algumas modalidades, a combinação descrita no presente documento inclui um inibidor de desacetilase (DAC), Panobinostate (Composto A19), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/072493, e um inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune, *por exemplo,* um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

[00760] Em uma modalidade, o inibidor de DAC, Panobinostate (Composto A19), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/072493, é administrado em combinação com o inibidor de CD73 (*por exemplo,* a molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer colorretal (*por exemplo,* um CRC de MSS), um câncer de pul-

mão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00761] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de um ou mais dentre citocromo P450 (*por exemplo,* 11B2), aldosterona ou angiogênese, Osilodrostate (Composto A20), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2007/024945 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de um ou mais dentre citocromo P450 (*por exemplo,* 11B2), aldosterona ou angiogênese é Osilodrostate (Composto A20) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2007/024945. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Osilodrostate (Composto A20), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2007/024945, para tratar um distúrbio como síndrome de Cushing, hipertensão ou terapia de insuficiência cardíaca.

[00762] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Composto A21) ou um composto divulgado no documento nº U.S. 8.552.003 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de IAP é (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil) tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Composto A21) ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8.552.003. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada

em combinação com (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Composto A21), ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8.552.003, para tratar um distúrbio como um mieloma múltiplo, um câncer colorretal (CLC), um câncer de pulmão (*por exemplo,* câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama negativo triplo (TNBC)), um câncer do ovário, um câncer pancreático ou um distúrbio de hematopoiese. Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (CRC de MSS)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de pulmão triplo negativo (TNBC)).

[00763] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor Suavizado (Smoothened - (SMO)), (R)-2-(5-(4-(6-benzil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Composto A25), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/007120 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor SMO é (R)-2-(5-(4-(6-benzil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Composto A25) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/007120. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (R)-2-(5-(4-(6-benzil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il)propan-2-ol (Composto A25), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/007120 para tratar um distúrbio como um câncer, um meduloblastoma, um câncer de pulmão de célula pequena, um câncer de próstata, um carcinoma de célula basal, um cân-

cer pancreático ou uma inflamação.

[00764] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de Alk, ceritinibe (também conhecido como ZYKADIA; Composto A23) para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de Alk é ceritinibe (Composto A23). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com ceritinibe (Composto A23), para tratar um distúrbio como câncer de pulmão de célula não pequena ou tumores sólidos.

[00765] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de JAK e/ou CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A24), ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8.415.355 ou Patente nº U.S. 8.685.980 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de JAK e/ou de CDK4/6 é 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A24) ou um composto divulgado na Patente nº U.S. 8.415.355 ou Patente nº U.S. 8.685.980. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A24), ou um composto divulgado no documento nº U.S. 8.415.355 ou nº U.S. 8.685.980, para tratar um distúrbio como um linfoma, um câncer neurológico, um melanoma, um câncer de mama ou um tumor sólido.

[00766] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma

combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de receptor de prolactina (PRLR), uma molécula de anticorpo monoclonal humano (Composto A26) como divulgado na Patente nº U.S. 7.867.493), para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PRLR é um anticorpo monoclonal humano (Composto A26) divulgado no documento nº U.S. 7.867.493. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com a molécula de anticorpo monoclonal humano (Composto A26) descrita na Patente nº U.S. 7.867.493 para tratar um distúrbio como*,* um câncer, um câncer de próstata ou um câncer de mama.

[00767] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de PIM Quinase, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclo-hexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Composto A27) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/026124 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de PIM Quinase é N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclo-hexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Composto A27) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/026124. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclo-hexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Composto A27), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/026124, para tratar um distúrbio como um mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, uma leucemia mieloide ou um linfoma não Hodgkin.

[00768] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma

combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de sinalização de Wnt, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Composto A28) ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2010/101849 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de sinalização de Wnt é 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Composto A28) ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2010/101849. Em uma modalidade, o inibidor de sinalização de Wnt é 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Composto A28). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Composto A28), ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2010/101849, para tratar um distúrbio como um tumor sólido (*por exemplo,* um câncer de cabeça e pescoço, um carcinoma de célula escamosa, um câncer de mama, um câncer pancreático ou um câncer de cólon). Em certas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer de pele (*por exemplo,* um melanoma), um tumor sólido de alta instabilidade de microssatélite (MSI-alta), um câncer pancreático ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00769] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de BRAF, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento, por exemplo, um câncer de pulmão de célula não pequena, um melanoma ou um câncer colorretal.

[00770] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma

combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A30), ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2011/101409 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A30) ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2011/101409. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Composto A30), ou um composto divulgado na publicação de PCT nº WO 2011/101409, para tratar um distúrbio como um câncer, um linfoma de célula de manta, um lipossarcoma, um câncer de pulmão de célula não pequena, um melanoma, um câncer esofageal de célula escamosa ou um câncer de mama.

[00771] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de HER3, (Composto A31), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2012/022814, para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de HER3 é (Composto A31) ou um composto divulgado na Publicação de PCT WO 2012/022814. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com o Composto A31, ou um composto divulgado na Publica-

ção de PCT WO 2012/022814, para tratar um distúrbio como um câncer gástrico, um câncer esofageal, um câncer de cabeça e pescoço, um carcinoma de célula escamosa, um câncer de estômago, um câncer de mama (*por exemplo,* câncer de mama metastático) ou um câncer digestivo/gastrointestinal.

[00772] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação um inibidor de FGFR2 e/ou FGFR4, Composto A32, ou um composto divulgado em uma publicação Publicação de PCT nº WO 2014/160160 (*por exemplo,* um fármaco de molécula de anticorpo conjugado contra um FGFR2 e/ou FGFR4, *por exemplo,* mAb 12425), para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de FGFR2 e/ou FGFR4 é o Composto A32 ou um composto divulgado em uma publicação Publicação de PCT nº WO 2014/160160. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com o Composto A32, ou um composto como descrito na Tabela 18, para tratar um distúrbio como um câncer, um câncer gástrico, um câncer de mama, um rabdomiossarcoma, um câncer de fígado, um câncer adrenal, um câncer de pulmão, um câncer esofageal, um câncer de cólon ou um câncer endometrial.

[00773] Em algumas modalidades, o composto A32 é um conjugado de fármaco de molécula de anticorpo contra um FGFR2 e/ou FGFR4, por exemplo, mAb 12425.

[00774] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de M-CSF, Composto A33, ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2004/045532 (*por exemplo,*

uma molécula de anticorpo ou fragmento Fab contra M-CSF), para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de M-CSF é Composto A33 ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2004/045532. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com o Composto A33, ou um composto como descrito na Publicação de PCT nº WO 2004/045532, para tratar um distúrbio como um câncer, um câncer de próstata, um câncer de mama ou sinovite vilonodular pigmentada (PVNS).

[00775] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de MEK, para tratar um distúrbio como um câncer de pulmão de célula não pequena, um distúrbio genético de múltiplos sistemas, um melanoma, um câncer do ovário, um câncer digestivo/gastrointestinal, uma artrite reumatoide ou um câncer colorretal.

[00776] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, Flt3 (*por exemplo,* FLK2/STK1) ou PKC, Midostaurina (Composto A35) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2003/037347 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor é Midostaurina (Composto A35) ou o composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2003/037347. Em uma modalidade, o inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, Flt3 (*por exemplo*, FLK2/STK1) ou PKC é Midostaurina. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Midostaurina (Composto A35), ou composto divulgado na Publicação de PCT nº

WO 2003/037347, para tratar um distúrbio como um câncer, um câncer colorretal, uma leucemia mieloide, síndrome mielodisplásica, uma degeneração macular relacionada à idade, uma complicação diabética ou um distúrbio dermatológico.

[00777] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de TOR (*por exemplo,* inibidor de mTOR), Everolimus (também conhecido como AFINITOR; Composto A36) ou um Composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento). Em uma modalidade, o inibidor de TOR é Everolimus (Composto A36) ou um Composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Everolimus (Composto A36) para tratar um distúrbio como um câncer colorretal, uma doença de pulmão intersticial, um câncer de pulmão de célula pequena, um câncer respiratório/torácico, um câncer de próstata, um mieloma múltiplo, um sarcoma, uma degeneração macular relacionada à idade, um câncer de osso, esclerose tuberosa, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer endócrino, um linfoma, distúrbios neurológicos, um astrocitoma, um câncer cervical, um câncer neurológico, uma leucemia, distúrbios imunes, rejeição ao transplante, um câncer gástrico, um melanoma, epilepsia, um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama negativo triplo (TNBC) ou um câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer é escolhido a partir de um câncer colorretal (*por exemplo,* um câncer colorretal estável microssatélite (CRC de MSS)), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena) ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de pulmão triplo negativo (TNBC)).

[00778] Em algumas modalidades, a combinação descrita no presente documento inclui o inibidor de mTOR, everolimus (Composto A36) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2014/085318 e um inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune, *por exemplo,* um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73).

[00779] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT ou Raf quinase C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)óxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Composto A37) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/030377 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT ou Raf quinase C é 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)óxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Composto A37) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/030377. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)óxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Composto A37), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2007/030377, para tratar um distúrbio como um câncer, um melanoma ou um tumor sólido.

[00780] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um agonista de somatostatina e/ou liberação de hormônio de crescimento inibidor, diaspartato de Pasireotídeo (também conhecido

como SIGNIFOR; Composto A38) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2002/010192 ou Patente nº U.S. 7.473.761 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o agonista de somatostatina e/ou a liberação de hormônio de crescimento inibidor é diaspartato de Pasireotídeo (Composto A38) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2002/010192 ou Patente nº U.S. 7.473.761. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com diaspartato de Pasireotídeo (Composto A38), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2002/010192 ou Patente nº U.S. 7.473.761, para tratar um distúrbio como um câncer de próstata, um câncer endócrino, um câncer neurológico, um turmo neuroendócrino (NET) (*por exemplo,* um tumor carcinoide pulmonar atípico), um câncer de pele (*por exemplo,* um melanoma ou carcinoma de célula de Merkel), um câncer pancreático, um câncer de fígado, síndrome de Cushing, um distúrbio gastrointestinal, acromegalia, um distúrbio do fígado e trato biliar ou cirrose do fígado.

[00781] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um modulador de transdução de sinal e/ou inibidor de angiogênese, por exemplo, para tratar um distúrbio como um câncer, um câncer respiratório/torácico, um mieloma múltiplo, um câncer de próstata, um câncer de pulmão de célula não pequena, um câncer endócrino ou um distúrbio genético neurológico.

[00782] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino) but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotina-

mida (Composto A40) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de EGFR é (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil) azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757, para tratar um distúrbio como um câncer, *por exemplo,* um tumor sólido.

[00783] Em algumas modalidades, o inibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Composto A40), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2013/184757, é administrado em combinação com um inibidor de CD73 (*por exemplo,* uma molécula de anticorpo anti-CD73) para tratar um câncer colorretal (CRC), um câncer de pulmão (*por exemplo,* um câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)), ou um câncer de mama (*por exemplo,* um câncer de mama triplo negativo (TNBC)).

[00784] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de ALK, N^6-(2-isopropóxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N^4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Composto A42) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2008/073687 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de ALK é N^6-(2-isopropóxi-5-metil-4-(1-me-

tilpiperidin-4-il)fenil)-N^4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Composto A42) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2008/073687. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com N^6-(2-isopropóxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N^4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Composto A42), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2008/073687, para tratar um distúrbio como um câncer, um linfoma de célula grande anaplásica (ALCL), um carcinoma de pulmão de célula não pequena (NSCLC) ou um neuroblastoma.

[00785] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de IGF-1R, 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Composto A43), 5-cloro-N^2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A44), ou 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A45) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/002655 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito. Em uma modalidade, o inibidor de IGF-1R é 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Composto A43), 5-cloro-N^2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A44), 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A45), ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/002655. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-

CD73 é usada em combinação com 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Composto A43), 5-cloro-N^2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A44), 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Composto A45) ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO 2010/002655, para tratar um distúrbio como um câncer ou um sarcoma.

[00786] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de P-glicoproteína 1, Valspodar (também conhecido como AMDRAY; Composto A46) ou um composto divulgado no documento EP 296122 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de P-glicoproteína 1 é Valspodar (Composto A46) ou um composto divulgado no EP 296122. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com Valspodar (Composto A46), ou um composto divulgado no documento EP 296122, para tratar um distúrbio como um câncer ou um tumor resistente a fármaco.

[00787] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um ou mais dentre um inibidor de VEGFR, succinato de Vatalanibe (Composto A47) ou um composto divulgado no documento EP 296122 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de VEGFR é succinato de Vatalanibe (Composto A47) ou um composto divulgado no documento EP 296122. Em uma modalidade, uma molécula de an-

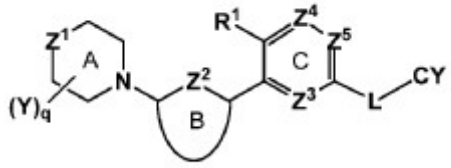
ticorpo anti-CD73 é usada em combinação com succinato de Vatalanibe (Composto A47), ou um composto divulgado no documento EP 296122, para tratar câncer.

[00788] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de IDH ou um composto divulgado no documento WO2014/141104 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de IDH é um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2014/141104. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com um composto divulgado no documento WO2014/141104 para tratar um distúrbio como um câncer.

[00789] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combinação com um inibidor de BCL-ABL ou um composto divulgado nas Publicações de PCT nºs WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 ou WO2013/171642 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de BCL-ABL é um composto divulgado nas Publicações de PCT nºs WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 ou WO2013/171642. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD73 é usada em combinação com um composto divulgado nas Publicações de PCT nºs WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 ou WO2013/171642 para tratar um distúrbio como um câncer.

[00790] Em outra modalidade, a combinação, *por exemplo,* uma combinação que compreende uma molécula de anticorpo anti-CD73 como descrito no presente documento, inclui ou é usada em combina-

ção com um inibidor de c-RAF ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº. WO2014/151616 para tratar um distúrbio, *por exemplo,* um distúrbio descrito no presente documento. Em uma modalidade, o inibidor de c-RAF é o Composto A50 ou um composto divulgado na Publicação de PCT nº WO2014/151616. Em algumas modalidades, o inibidor de c-RAF ou o Composto A50 é um composto de fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Z^1 é O, S, S(=O) ou SO_2;

Z^2 é N, S ou CR^a, em que R^a é H, halo, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila;

R^1 é CN, halo, OH, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alquila que é opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados a partir de halo, C_{1-4} alcóxi, CN e hidroxila;

O anel B é selecionado a partir de fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona e tiazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído por até dois grupos selecionados a partir de halo, OH, CN, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, -O-(C_{1-4} alquila), NH_2, NH-(C_{1-4} alquila), -N(C_{1-4} alquila)$_2$, -SO_2R^2, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, -O-C_{3-6} cicloalquila, -O-(heteroarila com 5 a 6 membros), C_{4-8} heterocicloalquila e -O-(heterocicloalquila com 4 a 8 membros), em que cada heterocicloalquila e heteroarila contém até três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S como membros de anel,

em que cada C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 4 a 8 membros é, cada uma, opcionalmente substituída por até três grupos selecionados a partir de oxo, hidroxila, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila,

C_{1-4} alcóxi e -$(CH_2)_{1-2}$Q em que Q é OH, C_{1-4} alcóxi, -CN, NH_2, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, - SO_2R^3, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$ ou $NHC(O)R^3$; cada R^2 e R^3 é independentemente C_{1-4} alquila; e

O anel B é opcionalmente fundido a um anel aromático ou não aromático com 5 a 6 membros contendo até dois heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o anel com 5 a 6 membros pode ser substituído por halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila ou C_{1-4} alcóxi, e se o anel fundido for não aromático, as opções de substituinte podem incluir adicionalmente oxo;

cada Y é independentemente selecionado a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CN, halo, oxo, -$(CH_2)_POR^4$, -(CH_2)p $N(R^4)_2$, -(CH_2)p$NHC(O)R^4$, -$(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alquila) e imidazol,

ou dois Y grupos no anel A são opcionalmente tomados juntos para formar um anel fundido a ou que faz ponte com o anel A, em que o referido anel fundido ou de ponte opcionalmente contém um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S como um membro de anel, e é opcionalmente substituído por até dois grupos selecionados a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CN, halo, oxo, -$(CH_2)_pOR^4$, -$(CH_2)_P$ $N(R^4)_2$, -$(CH_2)_pNHC(O)R^4$ e -$(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alquila);

cada R^4 é independentemente H ou C_{1-4} alquila;

cada p é independentemente 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

Z^3, Z^4 e Z^5 são independentemente selecionados a partir de CH e N e opcionalmente NO;

L é -C(=O)-NR^4-[CY] ou -NR^4-C(=O)-[CY], em que [CY] indica qual átomo de L é fixado a CY; e

CY é um anel aromático selecionado a partir de fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol e isoxazol, em que o anel é opcionalmente fundido a um anel de tiofeno, imidazol, oxazolona ou pirrol;

e CY é substituído por até dois grupos selecionados a partir de halo, CN, R^5, OR^5, SO_2R^5, -S(=NH)(=O)R^5, OH, NH_2, NHR^5 e -$N(R^5)_2$,

em que cada R^5 é independentemente C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-6} heterociclila, heteroarila com 5 membros contendo até três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S como membros de anel ou C_{3-8} cicloalquila e R^5 é opcionalmente substituído por até quatro grupos selecionados a partir de oxo, halo, CN, R^6, OH, OR^6, SO_2R^6, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, -CH_2OR^7, -$CH_2N(R^7)_2$, em que cada

R^6 é independentemente C_{1-4} alquila, e cada R^7 é independentemente H ou C_{1-4} alquila;

e dois R^4, R^5, R^6 ou R^7 no mesmo átomo de nitrogênio podem ser tomados juntos para formar um anel heterocíclico com 5 a 6 membros opcionalmente contendo um N, O ou S adicional como um membro de anel e opcionalmente substituído por até dois grupos selecionados a partir de C_{1-4} alquila, oxo, halo, OH, e C_{1-4} alcóxi.

[00791] Métodos de administrar as moléculas de anticorpo são conhecidos na técnica e são descritos abaixo. Dosagens adequadas das moléculas usadas dependerão da idade e peso do sujeito e do fármaco particular usado. As dosagens e regimes terapêuticos da molécula de anticorpo anti-CD73 podem ser determinados por um especialista perito.

[00792] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada por injeção (*por exemplo,* de modo intravenoso) a uma dose (*por exemplo,* uma dose plana) de cerca de 60 mg a 2400 mg, *por exemplo,* cerca de 100 mg a 2400 mg, cerca de 100 mg a 2200 mg, cerca de 100 mg a 2000 mg, cerca de 100 mg a 1800 mg, cerca de 100 mg a 1600 mg, cerca de 100 mg a 1400 mg, cerca de 100 mg a 1200 mg, cerca de 100 mg a 1000 mg, cerca de 100 mg a 800 mg,

cerca de 100 mg a 600 mg, cerca de 100 mg a 400 mg, cerca de 100 mg a 200 mg ou cerca de 100 mg, cerca de 180 mg ou cerca de 200 mg. O agendamento de dosagem pode variar, *por exemplo,* de uma vez por semana a uma vez a cada 2, 3 ou 4 semanas. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 100 mg uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de pelo menos cerca de 180 mg uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 200 mg uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.

[00793] Em algumas modalidades, uma molécula de anticorpo anti-CD73 divulgada no presente documento é administrada por injeção (*por exemplo,* de modo subcutâneo ou de modo intravenoso) a uma dose (*por exemplo,* uma dose plana) de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1000 mg, cerca de 1000 mg a 1500 mg, cerca de 1500 mg a 2000 mg, cerca de 2000 mg a 2500 mg, cerca de 2500 mg a 3000 mg, cerca de 3000 mg a 3500 mg ou cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W). Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1200 mg, cerca de 2400 mg, cerca de 3000 mg ou cerca de 3600 mg, por exemplo, QW, Q2W ou Q4W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 60 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 200 mg Q2W. Em certas

modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 600 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1200 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2400 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg Q2W. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3600 mg Q2W.

[00794] Em certas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada por injeção (*por exemplo,* de modo intravenoso) a uma dose de cerca de 1 a 30 mg/kg, *por exemplo,* cerca de 5 a 25 mg/kg, cerca de 10 a 20 mg/kg, cerca de 1 a 5 mg/kg ou cerca de 3 mg/kg. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 1 mg/kg, cerca de 3 mg/kg, ou 10 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 30 mg/kg ou cerca de 40 mg/kg. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 1 a 3 mg/kg, ou cerca de 3 a 10 mg/kg. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 0,5 a 2, 2 a 4, 2 a 5, 5 a 15 ou 5 a 20 mg/kg. O programa de dosagem pode variar de, por exemplo, uma vez por semana a uma vez a cada 2, 3 ou 4 semanas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada a uma dose de cerca de 10 a 20 mg/kg a cada duas semanas.

[00795] As moléculas de anticorpo podem ser usadas em formas não conjugadas ou conjugadas a um segundo agente, *por exemplo,* um fármaco citotóxico, radioisótopo ou uma proteína, *por exemplo,* uma toxina de proteína ou uma proteína viral. Esse método inclui: administrar a molécula de anticorpo, sozinha ou conjugada a um fármaco

citotóxico, a um indivíduo que exige tal tratamento. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para entregar uma variedade de agentes terapêuticos, *por exemplo,* uma porção citotóxica, *por exemplo,* um fármaco terapêutico, um radioisótopo, moléculas de origem de planta, fúngica ou bacteriana ou proteínas biológicas (*por exemplo,* toxinas de proteína) ou partículas (*por exemplo,* partículas virais recombinantes, *por exemplo,* por meio de uma proteína de revestimento viral), ou misturas das mesmas.

Usos de Diagnóstico

[00796] Em um aspecto, a presente invenção fornece um método de diagnóstico para detectar a presença de uma proteína de CD73 *in vitro* (*por exemplo,* em uma amostra biológica, como uma biópsia de tecido, *por exemplo,* de um tecido canceroso) ou *in vivo* (*por exemplo,* imagiologia *in vivo* em um indivíduo). O método inclui: (i) colocar a amostra em contato com uma molécula de anticorpo descrita no presente documento, ou administrar ao indivíduo a molécula de anticorpo; (opcionalmente) (ii) colocar uma amostra de referência, *por exemplo,* uma amostra de controle (*por exemplo,* uma amostra de controle biológica, como plasma, tecido, biópsia) ou um indivíduo de controle)); e (iii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou o indivíduo, ou a amostra de controle ou indivíduo, em que uma alteração, *por exemplo,* uma alteração estatisticamente significativa, na formação do complexo na amostra ou indivíduo em relação à amostra de controle ou indivíduo seja indicativa da presença de CD73 na amostra. A molécula de anticorpo pode ser direta ou indiretamente identificada com uma substância detectável para facilitar a detecção do anticorpo ligado ou não ligado. As substâncias detectáveis adequadas incluem várias enzimas, grupos prostéticos, materiais fluorescentes, materiais luminescentes e materiais radioativos, como descrito acima e descrito em maiores detalhes abaixo.

[00797] O termo "amostra", visto que se refere às amostras usadas para detectar polipeptídeos, inclui, mas sem limitações, células, lisados de célula, proteínas ou extratos de membrana de células, fluidos de corpo ou amostras de tecido.

[00798] A formação de complexo entre a molécula de anticorpo e CD73 pode ser detectada medindo-se ou visualizando-se a molécula de ligação ligada ao antígeno de CD73 ou molécula de ligação não ligada. Os ensaios de detecção convencionais podem ser usados, *por exemplo,* ensaios imunossorbentes ligados à enzima (ELISA), um radioimunoensaio (RIA) ou imunohistoquímica de tecido. Em alternativa à identificação da molécula de anticorpo, a presença de CD73 pode ser ensaiada em uma amostra por um imunoensaio de competição utilizando padrões identificados com uma substância detectável e uma molécula de anticorpo não identificada. Nesse ensaio, a amostra biológica, os padrões identificados e a molécula de anticorpo são combinados e a quantidade de padrão identificado ligado à molécula de ligação não identificada é determinada. A quantidade de CD73 na amostra é inversamente proporcional à quantidade de padrão identificado ligado à molécula de anticorpo.

Ácidos Nucleicos

[00799] A invenção também apresenta ácidos nucleicos que compreendem sequências de nucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia pesada e leve e CDRs ou laços hipervariáveis das moléculas de anticorpo anti-CD73, como descrito no presente documento. Por exemplo, a invenção apresenta uma primeira e segunda regiões variáveis de cadeia pesada e leve de codificação de ácido nucleico, respectivamente, de uma molécula de anticorpo anti-CD73 escolhida a partir de uma ou mais dentre as moléculas de anticorpo divulgadas no presente documento. O ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência

substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma, ou que difere por não mais de 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos das sequências mostradas na Tabela 1).

[00800] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs, ou laços hipervariáveis, de uma região variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma ou mais substituições, *por exemplo,* substituições conservadas). Em outras modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs, ou laços hipervariáveis, de uma região variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma, ou mais substituições, *por exemplo,* substituições conservadas). Em ainda outra modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs ou laços hipervariáveis, de regiões variáveis de cadeia pesada e leve que têm uma sequência de aminoácidos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma e/ou que tem uma ou mais substituições, *por exemplo,* substituições conservadas).

[00801] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreen-

der uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia pesada que tem a sequência de nucleotídeos como apresentado na Tabela 1, um sequência substancialmente homólogo à mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou capaz de hibridizar sob as condições de rigorosidade descritas no presente documento). Em outra modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs ou laços hipervariáveis de uma região variável de cadeia leve que tem a sequência de nucleotídeos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga Pa mesma (*por exemplo,* uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma, e/ou capaz de se hibridizar sob as condições de rigorosidade descritas no presente documento). Em ainda outra modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs ou laços hipervariáveis de regiões variáveis de cadeia pesada e leve que tem as sequência de nucleotídeos como apresentado na Tabela 1, ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (*por exemplo,* um sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% de identidade de sequência com a mesma e/ou capaz de hibridizar sob as condições de rigorosidade descritas no presente documento).

[00802] Em outro aspecto, o pedido apresenta células hospedeiras e vetores contendo os ácidos nucleicos descritos no presente documento. Os ácidos nucleicos podem estar presentes em um único vetor ou vetores separados presentes na mesma célula hospedeira ou células hospedeiras separadas, como descrito em maiores detalhes no presente documento abaixo.

Vetores

[00803] Adicionalmente são fornecidos no presente documento vetores que compreendem sequências de nucleotídeos que codificam uma molécula de anticorpo descrita no presente documento. Em uma modalidade, os vetores compreendem nucleotídeos que codificam uma molécula de anticorpo descrita no presente documento. Em uma modalidade, os vetores compreendem as sequências de nucleotídeos descritas no presente documento. Os vetores incluem, mas sem limitações, um vírus, plasmídeo, cosmídeo, fago lambda ou um cromossomo artificial de levedura (YAC).

[00804] Inúmeros sistemas de vetores podem ser empregados. Por exemplo, uma classe de vetores utiliza elementos de DNA que são derivados de vírus animal como, por exemplo, o vírus do papiloma bovino, vírus do papiloma, adenovírus, vírus de vacina, baculovírus, retrovírus (Vírus de Sarcoma de Rous, MMTV ou MOMLV) ou vírus SV40. Outra classe de vetores utiliza elementos de RNA derivados de RNA vírus como vírus de Semliki Forest, vírus de Encefalite Equina Oriental e Flavivírus.

[00805] Adicionalmente, as células que integraram de modo estável o DNA em seus cromossomos podem ser selecionadas introduzindo-se um ou mais marcadores que permite a seleção de células hospedeiras transfectadas. O marcador pode fornecer, por exemplo, a prototropia a um hospedeiro auxotrófico, resistência a biocida (*por exemplo,* antibióticos) ou resistência a metais pesados como cobre ou similares. O gene de marcador selecionável pode ser diretamente ligado às sequências de DNA a serem expressadas, ou introduzidas na mesma célula por cotransformação. Os elementos adicionais também podem ser necessários para síntese ideal de mRNA. Esses elementos podem incluir sinais de splicing, assim como promotores transcricionais, intensificadores e sinais de terminação.

[00806] Uma vez que o vetor de expressão ou sequência de DNA contendo os construtos foram preparados para expressão, os vetores de expressão podem ser transfectados ou introduzidos em uma célula hospedeira adequada. Várias técnicas podem ser empregadas para alcançar essa finalidade, como, por exemplo, fusão de protoplasto, precipitação de fosfato de cálcio, eletroporação, transdução retroviral, transfecção viral, biolística, transfecção com base em lipídio ou outras técnicas convencionais. No caso de fusão de protoplasto, as células são cultivadas em meios e examinadas quanto à atividade adequada.

Os métodos e condições para cultivar as células transfectadas resultantes e para recuperar a molécula de anticorpo produzida são conhecidos pelos peritos na especialidade, e podem ser variadas ou otimizadas dependendo do vetor de expressão específico e célula hospedeira de mamífero empregados, com base na presente descrição.

Células

[00807] A invenção também fornece células hospedeiras que compreendem um ácido nucleico que codifica uma molécula de anticorpo como descrito no presente documento.

[00808] Em uma modalidade, as células hospedeiras são geneticamente modificadas para compreender ácidos nucleicos que codificam a molécula de anticorpo.

[00809] Em uma modalidade, as células hospedeiras são geneticamente modificadas com o uso de um cassete de expressão. A frase "cassete de expressão" se refere às sequências de nucleotídeos, que são capazes de afetar a expressão de um gene em hospedeiros compatíveis com tais sequências. Tais cassetes podem incluir um promotor, um quadro de leitura aberto com ou sem íntrons e um sinal de terminação. Os fatores adicionais necessários ou úteis na efetuação da expressão também podem ser usados, como, por exemplo, um promo-

tor induzível.

[00810] A invenção também fornece células hospedeiras que compreendem os vetores descritos no presente documento.

[00811] A célula pode ser, mas sem limitações, uma célula eucariota, uma célula bacteriana, uma célula de inseto ou uma célula humana. As células eucariotas adequadas incluem, mas sem limitações, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO (por exemplo, células CHO-C8TD), células HEK293, células BHK e células MDCKII. As células de inseto adequadas incluem, mas sem limitações, células Sf9.

EXEMPLOS

[00812] Os exemplos abaixo são apresentados para auxiliar no entendimento das invenções, porém, não são destinados a, e não devem ser interpretados de modo a limitar seu escopo de nenhuma forma.

Exemplo 1: Geração e caracterização de anticorpos anti-CD73

Seleção e otimização de anticorpos anti-CD73 de bibliotecas de anticorpo de levedura sintéticas

[00813] Os anticorpos monoclonais anti-CD73 que representam cinco bins de epítopo distintos foram selecionados a partir de oito bibliotecas de levedura sintética humana virgem com o uso de métodos descritos abaixo.

Materiais e métodos

[00814] Os antígenos foram biotinilados com o uso do Kit de Biotinilação de Sulfo-NHS EZ-Link de Pierce. FITC de $F(ab')_2$ de Cabra anti-kappa humano (LC-FITC), ExtrAvidin-PE (EA-PE) e Estreptavidina-AF633 (SA-633) foram obtidos junto à Southern Biotech, Sigma e Molecular Probes, respectivamente. As colunas de separação de MicroBeads de Estreptavidina e MACS LC foram adquiridas junto à Miltenyi Biotec. PE de Cabra anti-IgG humana (PE Humano) foi obtido junto à Southern Biotech.

Constatação Primária

[00815] Oito bibliotecas de levedura sintética humana virgem, cada uma de ~10^9 de diversidade, foram propagadas como descrito anteriormente (consultar, por exemplo, Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* 26.10, 663-70 (2013); documentos WO2009036379; WO2010105256; e WO2012009568, incorporados no presente documento a título de referência em suas totalidades). Para os dois primeiros ciclos de seleção, uma técnica de classificação de microesfera magnética que utiliza o sistema de Miltenyi MACS foi realizada, como descrito anteriormente (consultar, por exemplo, Siegel et al, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library. *J Immunol Methods* 286(1-2), 141 a 153 (2004), incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). Brevemente, as células de levedura (~10^{10} células/biblioteca) foram incubadas com 3 ml de 100 nM antígeno biotinilado por 30 min a 30 °C em tampão de lavagem (solução salina tamponada com fosfato (PBS)/0,1% de albumina de soro bovino (BSA)). Após a lavagem, uma vez com tampão de lavagem gelado de 40 ml, o pélete de célula foi ressuspenso em 20 mL de tampão de lavagem e as MicroBeads de Estreptavidina (500 µl) foram adicionadas à levedura e incubadas por 15 min a 4 °C. Em seguida, as células de levedura foram peletizadas, ressuspensas em 20 mL de tampão de lavagem e carregadas em uma coluna de Miltenyi LS. Após os 20 mL serem carregados, a coluna foi lavada 3 vezes com 3 ml de tampão de lavagem. A coluna foi, então, removida do campo magnético e as células de levedura foram eluídas com 5 mL de meio de crescimento e, então, cultivadas de um dia para o outro. Os ciclos seguintes de seleção foram realizados com o uso de citometria de fluxo. Aproximadamente 2×10^7 células de levedura foram peletizadas, lavadas três vezes com tampão de lavagem, e incubadas a 30 °C com

concentrações decrescentes de antígeno biotinilado (100 a 1 nM) sob condições de equilíbrio, 30 nM de antígenos biotinilados de diferentes espécies para obter reatividade cruzada de espécies ou com um reagente de depleção de poliespecificidade (PSR) para remover anticorpos não específicos da seleção. Para a depleção de PSR, as bibliotecas foram incubadas com uma diluição de 1:10 de reagente de PSR biotinilado como descrito anteriormente (consultar, por exemplo, Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* 26.10, 663-70 (2013), incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). As células de levedura, então, foram lavadas duas vezes com tampão de lavagem e manchadas com LC-FITC (diluído a 1:100) e SA-633 (diluído a 1:500) ou EAPE (diluído a 1:50) reagentes secundários por 15 min a 4 °C. Após lavar duas vezes com tampão de lavagem, os péletes de célula foram ressuspensos em 0,3 mL de tampão de lavagem e transferidos para tubos de classificação tampados com filtro. A classificação foi realizada com o uso de um classificador FACS ARIA (BD Biosciences) e as portas de classificação foram determinadas para selecionar os anticorpos com características desejadas. Os ciclos de seleção foram repetidos até que uma população com todas as características desejadas fosse obtida. Após o ciclo final de classificação, as células de levedura foram dispostas em placas e colônias individuais foram coletadas para caracterização.

[00816] O protocolo de diversificação de cadeia leve foi usado durante a fase de constatação primária para constatação adicional e aprimoramento de anticorpos.

[00817] Protocolo de diversificação de batelada de cadeia leve: Os plasmídeos de cadeia pesada de um resultado de seleção virgem foram extraídos da levedura por meio de esmagamento e pega, propa-

gados em e subsequentemente purificados de E.coli, e transformados em uma biblioteca de cadeia leve com uma diversidade de 5 x 10^6. As seleções foram realizadas com um ciclo de MACS e quatro ciclos de FACS que empregam as mesmas condições que a constatação virgem.

Otimização de Anticorpo

[00818] A otimização de anticorpos foi realizada introduzindo-se diversidades na cadeia pesada e regiões variáveis de cadeia leve como descrito abaixo.

[00819] Seleção de CDRH1 e CDRH2: A CDRH3 de um anticorpo único foi recombinada em uma biblioteca pré-produzida com variantes de CDRH1 e CDRH2 de uma diversidade de 1 x 10^8 e as seleções foram realizadas com um ciclo de MACS e quatro ciclos de FACS como descrito na constatação virgem. Nos diferentes ciclos de FACS, as bibliotecas foram observadas quanto à ligação de PSR, reatividade cruzada de espécies e pressão de afinidade por titulação ou pré-formação de complexo de Fab parental e a classificação foi realizada para obter uma população com as características desejadas.

Produção e purificação de anticorpo

[00820] Os clones de levedura foram cultivados à saturação e, então, induzidos por 48 h a 30 °C com agitação. Após a indução, as células de levedura foram peletizadas e os sobrenadantes foram coletados para purificação. As IgGs foram purificadas com o uso de uma coluna de Proteína A e eluídas com ácido acético, pH 2,0. Os fragmentos de Fab foram gerados por digestão de papaína e purificados através de KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences).

Medições de K_D de ForteBio

[00821] As medições de afinidade de ForteBio foram realizadas em um Octet RED384 geralmente como descrito anteriormente (consultar, por exemplo, Estep et al, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270 a

278 (2013), incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). Brevemente, as medições de afinidade de ForteBio foram realizadas carregando-se IgGs on-line em sensores de AHQ. Os sensores foram equilibrados off-line no tampão de ensaio por 30 min e, então, monitorados on-line por 60 segundos para estabelecimento de linha de base. Os sensores com IgGs carregadas foram expostos a 100 nM de antígeno por 3 minutos e, em seguida, foram transferidos para o tampão de ensaio por 3 min para medição de taxa de inatividade. Todas as cinéticas foram analisadas com o uso do modelo de ligação de 1:1. Os antígenos usados foram:

- CD73 humano-His: Proteína de CD73/5'-Nucleotidase humana recombinante, CF de R&D Systems Cat: 5795-EN
- CD73-His de Camundongo: Proteína de CD73/5'-Nucleotidase de camundongo recombinante, CF de R&D Systems Cat: 4488-EN
- CD73-His CinomoIgo: Proteína de NT5E/CD73 CinomoIgo (His Tag) de Sino Biological Cat: 90192-C08H-50

Bloqueio de Ligante/Ligação de epítopo de ForteBio

[00822] O bloqueio de ligante/ligação de epítopo foi realizado com o uso de um ensaio de bloqueio cruzado em formato de sanduíche padrão. A IgG anti-alvo de controle foi carregada nos sensores de AHQ e sítios de ligação de Fc não ocupados no sensor foram bloqueados com um anticorpo humano de IgG1 irrelevante. Os sensores foram, então, expostos a 100 nM do antígeno-alvo seguido por um segundo anticorpo ou ligante anti-alvo. A ligação adicional pelo segundo anticorpo ou ligante após a associação ao antígeno indica um epítopo não ocupado (não competidor), ao passo que nenhuma ligação indica bloqueio de epítopo (bloqueio de ligante ou competidor).

Ensaio de cinética de MSD-SET

[00823] Medições de afinidade de equilíbrio realizadas como des-

crito anteriormente (Estep *et al.*, 2013). Titulações de equilíbrio de solução (SET) foram realizadas em PBS + 0,1% de BSA livre de IgG (PBSF) com antígeno mantido constante a 10 a 100 pM e incubado com 3 a 5 vezes as diluições seriais de anticorpo a partir de 5 a 100 nM (condição experimental é dependente de amostra). Os anticorpos (20 nM em PBS) foram revestidos em placas de MSD-ECL de ligação padrão de um dia para o outro a 4 °C ou à temperatura ambiente por 30 min. As placas foram, então, bloqueadas por 30 min com agitação a 700 rpm, seguido de três lavagens com tampão de lavagem (PBSF + 0,05% de Tween 20). As amostras de SET foram aplicadas e incubadas nas placas por 150 s com agitação a 700 rpm seguida por uma lavagem. O antígeno capturado em uma placa foi detectado com 250 ng/mL de estreptavidina identificada com sulfoetiqueta em PBSF através de incubação na placa por 3 min. As placas foram lavadas três vezes com tampão de lavagem e, então, lidas no instrumento MSD Sector Imager 2400 com o uso de 1x de Read Buffer T com tensoativo. A porcentagem de antígeno livre foi plotada como uma função de anticorpo titulado em Prism e adaptada a uma equação quadrática para extrair a K_D. Para aprimorar a produtividade, os robôs de manuseio de líquido foram usados ao longo dos experimentos de MSD-SET, incluindo preparação de amostra de SET.

Análise de Ligação de Célula

[00824] Aproximadamente 100.000 células que superexpressam o antígeno foram lavadas com tampão de lavagem e incubadas com 100 nM de IgG a 100 µl por 5 minutos à temperatura ambiente. As células foram, então, lavadas duas vezes com tampão de lavagem e incubadas com 100 µl de 1:100 PE Humano por 15 minutos em gelo. As células foram, então, lavadas duas vezes com tampão de lavagem e analisadas em um analisador FACS Canto II (BD Biosciences).

Resultados

[00825] As células de levedura que expressam uma biblioteca de anticorpos humanos em sua superfície foram examinadas quanto à ligação ao CD73 humano. Dois anticorpos do bin de epítopo 4, 918 e 930, se ligaram bem a CD73 e inibiram a atividade enzimática de CD73 (dados não mostrados). Esses dois anticorpos foram submetidos à maturação de afinidade que produziu duas linhagens de anticorpos relacionados, chamados de linhagem 1 e linhagem 3, respectivamente (Tabela 19). Esses anticorpos anti-CD73 foram expressados em três formatos diferentes: Os anticorpos de IgG1 (chamados de construtos de .C, por exemplo, 350.C), IgG4 anticorpos que compreende uma mutação de S228P na região de Fc (IgG4 S228P, chamada de construtos de .A, por exemplo, 350.A) ou IgG4 anticorpos que compreende S228P e L235E mutações na região de Fc (IgG4 S228P/L235E, chamados de construtos B, por exemplo, 350.B), numerados de acordo com a numeração de Eu. As sequências desses anticorpos são divulgadas na Tabela 1. Para o anticorpo 350.A, dois lotes de anticorpos foram produzidos, chamados doravante de 350.A1 e 350.A2.

Tabela 19. Duas linhagens de anticorpos anti-CD73

Linhagem 1	Anticorpo	formato de IgG1	formato de S228P de IgG4	formato de S228P/L235E de IgG4
Parental	918	918.C	918.A	918.B
Filha	350	350.C	350.A1, 350.A2	350.B
Filha	356	356.C	356.A	356.B
Filha	358	358.C	358.A	358.B
Linhagem 3	Anticorpo	formato de IgG1	formato de S228P de IgG4	formato de S228P/L235E de IgG4
Parental	930	930.C	930.A	930.B
Filha	373	373.C	373.A	373.B
Filha	374	374.C	374.A	374.B
Filha	376	376.C	376.A	376.B
Filha	377	377.C	377.A	377.B
Filha	379	379.C	379.A	379.B

[00826] Todos os anticorpos anti-CD73 testados se ligam a CD73 humano e cinomolgo. Os anticorpos da Linhagem 1 também se ligam a CD73 murino. A Tabela 20 fornece valores de K_d desses anticorpos medidos com o uso de Octet como descrito acima.

Tabela 20. Afinidades de anticorpos anti-CD73

mAb	Kd de IgG Inteira de ForteBio Humano (M)	Kd de IgG Inteira de ForteBio Cino (M)	Kd de IgG Inteira de ForteBio Murino (M)
918.C	1,53E-09	Não Determinado	8,88E-09
350.C	2,48E-10*	6,35E-10	4,09E-10*
356.C	2,43E-10*	6,93E-10	4,01E-10
358.C	3,17E-10	8,14E-10	3,51E-09
930.C	1,83E-09	Não Determinado	Não Ligado
373.C	6,21E-10	9,14E-10	Não Ligado
374.C	3,58E-10	1,03E-10	Não Ligado
376.C	3,01E-10	Não Determinado	Não Ligado
377.C	5,72E-10	1,42E-09	Não Ligado
379.C	5,50E-10	1,62E-09	Não Ligado

*Valor próximo ao limite superior para medição de K_d

[00827] Em seguida, com o uso de estudos de bloqueio de ligante/ligação de epítopo, foi mostrado que o anticorpo 918 parental competiu pela ligação ao CD73 com os anticorpos da progênie 350, 356 e 358. De mondo similar, o anticorpo 930 parental competiu pela ligação ao CD73 com os anticorpos da progênie 373, 374, 376, 377 e 379. Tanto 918 quanto 930 mostraram competem com um anticorpo de referência anti-CD73 interno, sugerindo que esses anticorpos compartilhem o mesmo bin de epítopo.

Medição de afinidade de anticorpo e Fab e com o uso de ressonância plasmônica de superfície

[00828] Os Fabs de mAbs 350 e 373 foram gerados modificando-de geneticamente uma interrupção entre os dois resíduos de prolina acima da região de articulação de núcleo da cadeia pesada de 350 e 373. Ambos foram expressados em células de Expi293F (ThermoFisher) e purificados com o uso de resina de afinidade de CaptureSelect IgG CH1 (ThermoFisher).

[00829] A Biacore foi usada para medir afinidade entre espécies para os materiais de Fab de mAbs 350 e 373. As proteínas usadas foram da seguinte forma: CD73 humano recombinante (R&D Systems 5795-EN); CD73 de macaco cinomolgo recombinante (Sino Biological 90912-C08H); CD73 de camundongo recombinante (R&D Systems

4488-EN); e CD73 de rato recombinante (Sino Biological 80375-R08H). O Fab anti-humano (GE Healthcare Life Sciences) foi imobilizado em todas as 4 células de fluxo (Fc) em um chip de CM5 (GE). Os Fabs 350 e 373 foram capturados em Fc2 e Fc4, em ~20 RU. 0,01 nM a 90 nM CD73 (séries de diluições de 3 vezes) foi fluído sobre todos os 4 Fcs. Todas as amostras foram diluídas em tampão corrente HBS-EP+ (pH 7,4, 0,01 M de HEPES, 150 mM de NaCl, 3 mM de EDTA e 0,05% (v/v) de P20).

[00830] São mostrados na Tabela 21 os resultados para afinidade de K_d (M) para ligação entre espécies de 350 e 373 Fabs.

Tabela 21. Afinidades de Fabs anti-CD73

Fab	Antígeno	K_d (M)
Fab 350	hCD73	≤1E-10
Fab 350	cCD73	≤1E-10
Fab 350	mCD73	1,728E-8
Fab 350	rCD73	2,829E-8
Fab 373	hCD73	1,304E-8
Fab 373	cCD73	9,465E-9
Fab 373	mCD73	Sem Ligação
Fab 373	rCD73	Sem Ligação

[00831] Em um estudo separado, a afinidade do anticorpo de comprimento total 373.A ou fragmentos de Fab de 373.A a CD73 humano, de macaco cinomolgo, camundongo e rato foi determinada com o uso de um método de Biacore de captura anticorpo anti-histidina (His) utilizando ressonância plasmônica de superfície (SPR). O Ab anti-His foi diretamente imobilizado em uma superfície de chip de CM5 por acoplamento de amina. O CD73 humano com etiqueta His/His, CD73 de macaco cinomolgo/His, CD73 de camundongo/His ou CD73 de rato/His foi fluído e capturado em uma unidade de ressonância desejada (RU) de um Rmax de 20. As concentrações de analito de anticorpo em diluições seriais de IgG ou Fab foram fluídas a 60 µL/min. O sensogramas foram analisados com o uso do software do fabricante para um modelo de ligação de 1:1. A ligação à proteína de CD73 de camundongo/His e proteína de CD73 de rato/His foi indetectável para 373.A e

373.A Fab, demonstrando que 373.A não é reativo de modo cruzado a roedor.

[00832] As afinidades foram estabelecidas para CD73 humano e de macaco cinomolgo tanto com Fab de 373.A quanto de 373.A. Os estudos de espectrometria de massa de hidrogênio-deutério e cromatografia por exclusão de tamanho suportam um modelo de travamento conformacional do CD73-dímero por 373.A na conformação aberta-aberta (inativa-inativa), suportando uma ligação bidentada de 1:1 de 1 de Ab:1 de dímero de CD73 (consultar Exemplo 2). Portanto, considerando-se que a ligação bidentada de 1:1 irá favorecer a avidez, as afinidades de Ab inteiro foram usadas em vez de medições de Fab. O anticorpo de comprimento total 373.A se liga a CD73 humano recombinante com uma K_d de 0,991 ± 0,267 nM e reage de modo cruzado com CD73 de macaco cinomolgo recombinante com uma K_d de 0,068 ± 0,009 nM como determinado por estudos de ligação de cinética da Biacore.

Engate de alvo de sangue integral por anticorpos anti-CD73

[00833] O engate de alvo de sangue integral foi avaliado por citometria de fluxo com o uso de sangue integral de doadores humanos saudáveis. Brevemente, os anticorpos biotinilados foram incubados com sangue integral por 30 minutos antes de lise e fixação de hemácia. As células fixadas foram machadas para CD3 e CD8 para identificar células T CD8+, e estreptavidina-APC para detectar biotina. Após o manchamento, as células foram lavadas e submetidas à análise de citometria de fluxo.

[00834] A ligação dependente de dose, como medido por intensidade de fluorescência média (MFI) de sinal de APC, foi observada para os anticorpos anti-CD73 testados (Figura 1). Um anticorpo de controle de isótipo biotinilado não mostrou ligação às células T de CD8+ (Figura 1).

Ocupância de alvo de CD73 em amostras integrais de sangue humano

[00835] A demonstração conceitual da ocupância-alvo (TO) de CD73 em amostras integrais de sangue humano foi realizada tratando-se sangue de doador ex vivo com 373.A não identificado. Uma titulação de 373.A ou controle de isótipo de DNP-IgG4sm de 10 µg/mL a 0,17 ng/mL foi titulada. Como mostrado na Figura 24A, as amostras dos dois doadores que foram tratados com 373.A não identificado em doses maiores (10 µg/mL a ~0,1 µg/mL) impediram que o 373.A biotinilado se ligasse às células, reduzindo os valores de intensidade de fluorescência média geométrica (gMFI) para um platô no nível de plano de fundo de fluorescência (~550 gMFI para ambos os doadores). Isso é indicativo de ocupância-alvo de CD73 total. Em contraste, os valores de gMFI para células que foram pré-tratadas com quantidades inferiores de 373.A não identificado (0,17 ng/mL e 0,51 ng/mL) foram similares às amostras que foram pré-tratadas com controle de isótipo de DNP-IgG4sm (~1600 gMFI para o doador 1 e ~2200 gMFI para o doador 2). As amostras tratadas com controle de isótipo simularam sangue que tinha ocupância-alvo nula. Os valores de %TO resultantes são mostrados na Figura 24B.

Inibição da atividade enzimática de CD73 recombinante solúvel

[00836] O CD73 de 5' ectonucleotidase é a etapa de limitação de taxa na conversão de AMP em adenosina. A capacidade de anticorpos anti-CD73 para inibir a atividade enzimática de CD73 foi medida com o uso de um ensaio de fosfato de verde malaquita. Brevemente, 25 ng/ml de CD73 humano recombinante foi incubado com uma titulação de dose do monofosfato de adenosina de substrato (AMP) (0 a 500 µM) com tampão sozinho, ou na presença de um anticorpo de controle de isótipo a 1 µg/ml ou o anticorpo anti-CD73 350.C a 1, 0,3 ou 0,1 µg/ml. A liberação de fosfato inorgânico (Pi) foi medida com o uso de um kit de ensaio de fosfato de verde malaquita (Enzo Life Sciences, nº de

Catálogo: BML-AK111).

[00837] Como mostrado na Figura 2A, o anticorpo de controle na concentração testada não teve efeito na constante de Michaelis (K_m) de CD73 humano recombinante. Em contraste, o anticorpo anti-CD73 350.C causou a redução dependente de dose de V_{max} em curvas de K_m (Figura 2B), indicando que o anticorpo 350.C é um inibidor não competitivo de CD73 humano.

[00838] Em seguida, os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, expressados no formato .A ou .B, foram testados quanto à sua capacidade para inibir a atividade enzimática de CD73 humano recombinante e de macaco cinomolgo com o uso de um ensaio de fosfato de verde malaquita como descrito acima. Brevemente, os anticorpos anti-CD73 foram incubados por 10 minutos com 25 ng/ml de CD73 humano recombinante ou cinomolgo na presença de 25 µM de AMP. A liberação de fosfato inorgânico (Pi) foi medida com o uso de um kit de ensaio de fosfato de verde malaquita (Enzo Life Sciences, nº de Catálogo: BML-AK111). A inibição percentual normalizada (% INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e nenhum controle de anticorpo como 0% de INH.

[00839] Conforme mostrado nas Figuras 3A a 3C, todos os anticorpos anti-CD73 testados inibiram a atividade enzimática de CD73 humano recombinante ou cinomolgo solúvel.

Inibição da atividade enzimática de CD73 endógeno solúvel

[00840] Ademais, a atividade de inibição de enzima de anticorpos anti-CD73 foi testada contra vários CD73 endógeno, por exemplo, CD73 derramado da superfície celular.

[00841] Em um primeiro estudo, os anticorpos anti-CD73 350 e 373, expressados no formato .A ou .B, ou anticorpos de controle de isótipo foram incubados por 240 minutos com meio livre de soro de MDA-MB-231 (uma linhagem celular de câncer de mama humano) condicionado

na presença de 100 μM de AMP. O desaparecimento de AMP foi medido por um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado (Promega, nº de Cat G9242/3). O AMP inibe o sinal de luciferase no kit de CTG. O sinal de luciferase aumenta à medida em que o AMP adicionado é enzimaticamente consumido por CD73. A inibição percentual normalizada (% INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e nenhum controle de anticorpo como 0% de INH.

[00842] Como mostrado na Figura 4, os anticorpos anti-CD73, de modo dependente de dose, inibiram a atividade enzimática de CD73 derramada da linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231.

[00843] Em um segundo estudo, os anticorpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 e 379, todos os expressados no formato .B, foram incubados por 60 minutos com soro diluído (12,5% v:v em PBS) de um paciente de câncer pancreático na presença de 100 μM de AMP. De modo similar ao primeiro estudo, o desaparecimento de AMP foi medido pelo ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado e a porcentagem de inibição normalizada (% INH) foi determinada com o uso controle de tempo zero como 100% de INH e sem controle de anticorpo como 0% de INH.

[00844] Os anticorpos anti-CD73 também inibiram atividade enzimática de CD73 no soro do paciente de câncer pancreático de uma forma dependente de dose (Figura 5).

Inibição da atividade enzimática de CD73 expressada na superfície celular

[00845] Primeiro, um ensaio de fosfato de verde malaquita foi usado para examinar a capacidade de anticorpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 e 379 (todos no formato .B) para inibir CD73 expressado em uma linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231. Brevemente, os anticorpos foram incubados por 180 minutos com células

na presença de 100 μM de AMP. A liberação de fosfato inorgânico de AMP foi medida com o uso de um kit de ensaio de fosfato de verde malaquita (Enzo Life Sciences, nº de Catálogo: BML-AK111). A inibição percentual normalizada (% INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e nenhum controle de anticorpo como 0% de INH.

[00846] Como mostrado na Figura 6, todos os anticorpos anti-CD73 testados inibiram a atividade enzimática de CD73 expressada na superfície da linhagem de célula de câncer de mama MDA-MB-231.

[00847] Em seguida, visto que os anticorpos da Linhagem 1 reagiram de modo cruzado com CD73 de camundongo, enquanto os anticorpos da Linhagem 3 não, os anticorpos de ambas as linhagens foram testados contra CD73 expressado na superfície de uma linhagem de célula de câncer de mama humano ou murino. Os anticorpos anti-CD73 foram incubados por 240 minutos com uma linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 ou uma linhagem de célula de câncer de mama murino 4T1 na presença de 100 μM de AMP. O desaparecimento de AMP foi medido pelo ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado descrito acima e a porcentagem de inibição normalizada (% de INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e no controle de anticorpo as 0% de INH.

[00848] Consistente com seus perfis de ligação, os anticorpos da Linhagem 1 918, 350, 356 e 358 inibiram CD73 tanto humano quanto murino (Figuras 7A e 7B), enquanto os anticorpos da Linhagem 3 930, 373, 374, 376, 377 e 379 inibiram CD73 humano, mas não murino, (Figuras 7C e 7D).

[00849] Ademais, dois ensaios de Glo de Titulação Celular (CTG) modificados foram conduzidos para testar a atividade de inibição de enzima de anticorpos anti-CD73 contra CD73 expressado em uma li-

nhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 ou uma linhagem celular de câncer do ovário humano SKOV3. Em ambos os estudos, 1000 ng/ml de anticorpos anti-CD73 foram incubados por 240 minutos com 20.000 células/ml de células na presença de 100 μM de AMP a 37 °C. O desaparecimento de AMP foi medido pelo ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado descrito acima e a porcentagem de inibição normalizada (% de INH) foi determinada com o uso controle de tempo zero as 100% de INH e nenhum controle de anticorpo como 0% de INH.

[00850] Em ambos os estudos, todos os anticorpos anti-CD73 testados foram capazes de inibir o CD73 de superfície expressado na linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 ou a linhagem celular de câncer do ovário humano SKOV3 (Figuras 8A, 8B, 9A e 9B).

[00851] Em seguida, um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) similar foi realizado para examinar a capacidade de anticorpos anti-CD73 para inibir CD73 humano expressado em uma linhagem celular de HEK 293. Brevemente, uma linhagem celular de HEK 293 foi geneticamente modificada para superexpressar estavelmente CD73 humano e incubada com anticorpos anti-CD73 por 150 minutos na presença de 100 μM de AMP. O desaparecimento de AMP foi medido pelo ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado descrito acima e a porcentagem de inibição normalizada (% de INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e no controle de anticorpo as 0% de INH.

[00852] Como mostrado na Figura 10, os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, no formato .A ou .B, inibiram CD73 humano ligado à membrana de uma maneira dependente de dose.

[00853] Além disso, a atividade de inibição de enzima de anticorpos anti-CD73 também foi examinada com o uso de PBMCs humanas.

Brevemente, PBMCs humanas primárias foram isoladas de dois doadores separados e incubadas com anticorpos anti-CD73 por 480 minutos na presença de 25 μM de AMP. O desaparecimento de AMP foi medido pelo ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado descrito acima e a porcentagem de inibição normalizada (% de INH) foi determinada com o uso de controle de tempo zero como 100% de INH e no controle de anticorpo as 0% de INH.

[00854] Conforme mostrado nas Figuras 11A e 11B, os anticorpos anti-CD73 testados inibiram a atividade enzimática de CD73 expressado em PBMCs humanas primárias de ambos os doadores.

Restauração de proliferação de célula T CD4+ e CD8+ T na presença de AMP

[00855] Em seguida, os anticorpos anti-CD73 foram testados quanto à sua capacidade para aliviar a inibição mediada por AMP de células T de CD4+. Brevemente, as células T de CD4+ foram isoladas as células Mononucleares de Sangue Periférico (PBMC) agrupadas de doador humano saudável. Antes do estímulo com microesferas anti-CD3/28 na presença de 800 μM de AMP, as células T de CD4+ foram manchadas com CellTrace Violet (CTV) (Thermo Fisher Scientific, nº de Cat C34557) para rastrear a divisão celular. No dia 4, a proliferação foi determinada por diluição de CTV com o uso de citometria de fluxo. As células manchadas com CTV perdem aproximadamente metade de seu sinal de fluorescência como medido na citometria de fluxo com cada divisão. O índice de proliferação foi calculado como uma medida do nível de divisão de célula T para cada condição em que 100 representa proliferação máxima e 0 representa ausência de proliferação.

[00856] Conforme mostrado nas Figuras 12A e 12B, todos os anticorpos anti-CD73 testados foram capazes de restaurar a proliferação de célula T CD4+ na presença de AMP.

[00857] Em um estudo separado, tanto CD4+ quanto células T de

CD8+ foram testadas. Brevemente, CD4+ e células T de CD8+ foram purificadas a partir de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) isoladas de doadores humanos saudáveis e identificadas com éster de carboxifluoresceína succinimidílico (CFSE). As CD4+ ou células T de CD8+ identificadas com CFSE foram ativadas por 4 duas com microesferas de ativador de célula T anti-CD3/CD28 (1 microesfera/16 células) na presença de 800 µM de AMP e diluições seriais do controle de isótipo hIgG4 ou 373.A. Os dados representativos de três doadores, cada, são mostrados para células T de CD4+ (Figura 25A) e células T de CD8+ (Figura 25B). Os dados são representados como porcentagem de proliferação de célula T CD4+ (Figura 25A) ou CD8+ (Figura 25B), em que o controle de isótipo demonstra que a proliferação máxima é suprimida na presença de AMP, e a presença de 373.A restaura a proliferação de uma forma dependente de dose. Embora a magnitude da resposta varie através dos doadores, em todos os três, os doadores de célula T CD4+ representaram na (Figura 25A) e 2/3 dos doadores mostrados para células T de CD8+ (Figura 25B), 373.A demonstram atividade *in vitro* na restauração de proliferação de célula T.

Inibição da atividade enzimática de CD73 in vivo

[00858] Ademais, os anticorpos anti-CD73 foram examinados quanto à sua atividade de inibição de enzima *in vivo*. Camundongos Athymic nude, fêmeas (6 a 8 semanas de idade) foram implantados com linhagem de célula de câncer de mama de MDA-MB231 de alta expressão de CD73 (ATCC HTB-26) a $10x10^6$ células/camundongo/200 µl. Cinco camundongos por grupo foram randomizados quando os tumores tinham $200mm^3$ e tratados de modo intraperitoneal com 20 ou 200 µg/camundongo de IgG humana policlonal de controle ou um painel de mAbs anti-CD73. Os anticorpos testados são os anticorpos anti-CD73 350, 356, 373 e 374, expressados no formato .A ou .B.

[00859] O plasma foi coletado três duas pós-dose a uma razão de uma porção de plasma para cinco porções de metanol em volume. As amostras arrefecidas em metanol foram armazenadas a - 80 ˚C antes do uso, sendo que nesse momento as amostras foram centrifugadas. As precipitações foram descartadas e os sobrenadantes foram transferidos para novos tubos de Eppendorf. As soluções de estoque de padrões internos (IS, adenosina identificada com C-13 e Inosina identificada com N-15, Cambridge Isotope Laboratories, MA) foram adicionadas à concentração final de 50 nM. As amostras preparadas foram, então, analisadas com o uso de um sistema de LC/MS de API-6500 QTrap (AB Sciex, US) acoplado a uma bomba de Shimadzu LC (LC-20AD) e um autoamostrador de CTC com lavagem de DLW. Para cada amostra, 5 µL foram injetados e separados com o uso de uma coluna SeQuant ZIC-pHILIC (5µm, 150 x 2,1 mm, Millipore, MA) mantidos a 40 °C. Um gradiente binário foi usado para a eluição, em que a fase móvel B é 100% acetonitrilo sem aditivos e a fase móvel A é 12 mM de formato de amônio e 12 mM de ácido fórmico em 1:1 (v/v) de mistura de água e acetonitrilo. A eluição foi programada como (0, 85, 0,6), (0,5, 85, 0,4), (2, 10, 0,4), (4,5, 10, 0,4), (5, 85, 0,4), (5,5, 85, 0,6), em que os valores nos parênteses são tempo em minutos, porcentagem de fase móvel B e taxa de fluxo em mL/min em ordem. A adenosina e C13-adenosina foram monitoradas de 0,5 a 4,5 minutos em modo positivo de ESI e transições de massa 268->136 e 273->136 respectivamente. A Inosina e N15-Inosina foram monitoradas de 0,5 a 4,5 minutos de um modo negativo de ESI e transições de massa 267->135 e 271->139 respectivamente. Os resultados foram relatados como nM de adenosina ou inosina.

[00860] Todos os anticorpos anti-CD73 testados reduziram de modo eficaz o acúmulo de adenosina e inosina no soro de camundongos imunocomprometidos implantados com a linhagem de célula de câncer

de mama de MDA-MB231 de alta expressão de CD73 (Figura 13).

Exemplo 2: A determinação do epítopo e modo de ligação de anticorpos anti-CD73

[00861] Nesse exemplo, o epítopo e o modo de ligação de anticorpos anti-CD73 350.A2, 350.B, 373.A e 373.B foram determinados por troca de hidrogênio/deutério de amida de fragmentação (HDx) e cromatografia por exclusão de tamanho (SEC).

Métodos

Espectrometria de Massa de Troca de Hidrogênio-Deutério de Fragmentação (HDx-MS)

[00862] Os experimentos de HDx-MS foram realizados como descrito anteriormente (Park IH, et al., J. Chem. Inf. Model.; 55(9): 1914 a 1925 (2015); Chalmers MJ, et al., Anal. Chem.; 78(4): 1005-14 (2006)). Os complexos de anticorpo-antígeno foram preparados e usados a uma razão molar de 1:1 através de incubação de um dia para o outro a 4 °C. É importante observar que isso significa que há um excesso de 2 vezes de sítios de ligação de Fab presentes nas misturas de complexos.

[00863] Os experimentos de troca à temperatura ambiente foram realizados por adição manual de 50 µL de tampão em troca (50 mM de fosfato, 150 mM de NaCl, pH 7,1, em D_20) a 10 µL de 0,5 mg/ml de proteína de rhCD73 (R&D systems, nº de Catálogo 5795, Trp27-Lys547 de AAH65937 fundido a uma etiqueta 6-His C-terminal (SEQ ID NO: 922)) ou uma quantidade de equivalente molar de complexo de CD73-mAb (50mM de fosfato, 150mM de NaCl, pH 7,1). As amostras foram arrefecidas após 60s de troca à temperatura ambiente por adição de 250 µL de tampão de arrefecimento (4M de cloridrato de guanidínio, 0,5M de cloridrato de Tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP-HCl), 0,2M de fosfato, pH 2,5, 0 °C) e após 30 s adicionalmente diluídas com 300 µL de tampão de armazenamento gelado (20% de glicerol, 0,25% de

ácido fórmico em água) antes de congelamento instantâneo com nitrogênio líquido e armazenamento a - 80 °C até o uso ou transferência para uma gaveta a - 70 °C fixada ao trilho de um manípulo de líquido (PAL HTS, LEAP Technologies, Carrboro, NC) localizado dentro de um compartimento a 0 °C. As amostras congeladas foram condensadas por 120 s fluindo-se gás N_2 sobre a ampola de amostra (facilitado pelo manípulo de líquido em conjunto com um acessório de condensação) e carregadas no laço de amostra da válvula de injeção (Valco, Houston, TX). O carregamento das amostras (tampão de carga 0,05% de ácido Trifluoracético (TFA), 500µL/min) na pré-coluna do sistema cromatográfico e a digestão de pepsina online (pepsina imobilizada em Poros AL20, 2,1x150 mm, mantida a 15 °C) foi realizada com um sistema de boma dupla (2x, Accela 1250, Thermo Scientific, Waltham MA) que permitiu a mistura por adição de um segundo fluxo de 550µL/min (0,05% de TFA, 500µL/min) de tampão de carga após a digestão através de uma válvula de mistura. O fluxo combinado foi direcionado para o sistema cromatográfico mantido a 0 °C para dessalinizar e a separação de LC de gradiente a uma taxa de fluxo de 15µL/min (Dionex UltiMate 3000, Thermo Scientific, Waltham, MA) e análise espectrométrica de massa concorrente (QExactive, Thermo Scientific, Waltham, MA) do efluente cromatográfico. O sistema cromatográfico consistiu em uma válvula (15kPSI Valco, Houston, TX), um cartucho de captura de fase invertido EXP Halo C18 de 4µL (Optimize Technologies Inc., Oregon City, OR), e uma coluna analítica (2,1x10mm ID, Prozap 1,5µm C18, Grace). A separação de gradiente foi de 0% a 40% de B ao longo de 20 min seguido por 40% a 75% de B ao longo de 5 min com o uso de composições de tampão A: 99,75:0,25 % v/v (H20: ácido fórmico) e B: 99,75:0,25% v/v (acetonitrilo:ácido fórmico).

[00864] As varreduras de MS foram adquiridas a uma resolução de 70.000 ao longo da faixa de m/z de 350 a 2.000 para MS, e 35.000 pa-

ra MS/MS. Os parâmetros de instrumento usados para todos os experimentos incluindo tensão de aspersão de 2,5kV, um tempo de injeção máximo de 120 ms, alvo de AGC para MS de 500.000 íons foram mantidos iguais para todos os ciclos. As amostras foram analisadas em tríplice.

[00865] A identificação de peptídeo foi realizada convertendo-se dados brutos em formato de .mgf com o uso de Proteome Discoverer 1,4, pesquisado contra a sequência de construto com o uso de MASCOT 2.4 (Matrix Science, Londres, Reino Unido) e filtrados com o uso de Scaffold 1,4. Os resultados filtrados foram importados para HDExaminar (v1.3, Sierra Analytics, Modesto, CA) junto com os arquivos de dados brutos para quantificação de deuteração. Os valores de deuteração foram exportados para o Microsoft Excel para cálculo de diferenças de deuteração, e normalização de incorporação de deutério pelo número de amidas observáveis (número de resíduos menos 2, subtrair ainda o número de prolinas na sequência excluindo a terminação N e os penúltimos resíduos) em um peptídeo. Para a compressão de dados de diferença de peptídeo para a sequência, os valores de deuteração de diferença normalizada tiveram a média calculada para cada resíduo de sequência primária através das observações de peptídeo em que a respectiva amida foi observável.

[00866] Água, óxido de deutério, cloridrato de guanidina, cloreto de sódio, glicerol, ácido fórmico, ácido trifluoroacético (TFA), trifluoroetanol (TFE), acetonitrilo (ACN) foram da Sigma Chemical Company (St. Louis, MO). Tris-(2-carboxietil)fosfina) TCEP foi da Gold Biotechnology Inc (St.Louis, MO).

Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC)

[00867] Uma quantidade equimolar de rhCD73 (3,2µL, 1,6mg/mL) foi misturada com mAb (2,6µL, 5mg/mL) e pôde formar complexo de um dia para o outro a 4 °C. As amostras foram executadas com o uso

de um Autoamostrador Agilentent conectado a uma bomba da série Agilent 1200 com um detector de Agilent UV. O sistema foi controlado pelo software Agilent Chemstation. A coluna usada foi a coluna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID). Fase Móvel: 90% de 2x de PBS, 10% de isopropanol em volume. Taxa de fluxo: 500µL/min. volume de injeção: 8µL. Comprimento de onda de detecção: 220nm. Tempo de ciclo: 30min.

[00868] Os complexos de anticorpo-antígeno foram preparados e usados a uma razão de 1:1 com o uso valores de concentração suprida por incubação de um dia para o outro a 4 °C. É importante observar que isso significa que há um excesso nominalmente de 2 vezes de sítios de ligação de Fab nas misturas de complexos.

Dados de estrutura

[00869] Os dados estruturais usados para interpretação foram recuperados do Banco de dados de Proteína (www.rcsb.org) e consistiam nas entradas 4H2F, 4H2I e 4H1S. Os alinhamentos dos vários modelos e visualização foi realizado om PyMOL (PyMOL Molecular Graphics System, Versão 1.8 Schrödinger, LLC).

Resultados

Dados de troca de hidrogênio

[00870] Os perfis de proteção de HDx MS de 373.A e 373.B como mostrado na Figura 14 se sobrepõem à sequência total de CD73. Isso demonstra a equivalência dos anticorpos em termos de seu epítopo.

[00871] Os perfis de proteção de HDx MS de 350.A2 e 350.B como mostrado na Figura 15 estão em excelente conformidade um com o outro ao longo da sequência total de CD73. Isso demonstra a equivalência dos anticorpos em termos de seu epítopo.

[00872] As sequências em que a proteção mais forte é observada são anotadas nas Figuras e principalmente correspondem a regiões de laço de CD73. Sua disposição espacial relativa é representada nos

modelos estruturais mostrados nas Figuras 16A e 16B. Enquanto a proteção observada para as sequências de laço A, B e D é atribuível às interações de anticorpo-CD73, os efeitos protetores observados para a sequência anotada como laço C provavelmente surgem do travamento conformacional. O laço C é dobrado na conformação aberta/inativa de CD73 e desdobrado na conformação fechada/ativa (Figura 16A). Solúvel assim como o CD73 ligado à membrana, forma um dímero através dos domínios C-terminais (Figura 16B). Há um equilíbrio entre as conformações aberta e fechada, visto que o domínio N-terminal gira por cerca de 90 graus para converter da forma aberta para fechada. O laço C relata novamente tal equilíbrio. Se mediante a ligação de anticorpo ao CD73 o equilíbrio for deslocado mais para a conformação aberta, uma fração maior dos laços C será dobrada, que é um estado protegido. Por outro lado, se o equilíbrio for deslocado mais para a conformação fechada na ligação de anticorpo ao CD73, então, um efeito desprotetor é esperado. A proteção incomumente forte observada para 373.A e 373.B no laço C (Figura 14) sugere que os mesmos não são os mais eficientes para manter o CD73 na conformação inativa e/ou fazê-lo por um mecanismo distinto.

[00873] A partir dos perfis, é inferido que as sequências maximamente protegidas são a faixa de resíduo 158 a 172, YLPYKVLPVGDEVVG (SEQ ID NO: 108) atribuída com o laço A, faixa de resíduo 206 a 215, KLKTLNVNKI (SEQ ID NO: 109) atribuído como o laço B e a faixa de resíduos 368 a 387, MINNNLRHADETFWNHVSMC (SEQ ID NO: 110) atribuído como laço C em todas as Figuras, numerado de acordo com SEQ ID NO: 105.

[00874] Para os anticorpos 373.A e 373.B, os resíduos nas regiões de laço A e B parecem ser igualmente importantes para o epítopo como indicado por quantidade comparáveis de proteção observadas na Figura 14. No caso dos anticorpos 350.A2 e 350.B, principalmente os

resíduos do laço A parecem importantes para o epítopo, até mesmo alguma proteção de laço B é observada, porém, não é claro se isso deve ser interpretado como engate direto do anticorpo com resíduos em tal faixa ou é apenas um efeito indireto devido à proximidade do laço A.

Dados de Exclusão de Tamanho

[00875] Os dados de exclusão de tamanho se correlacionam bem com os dados de HDx discutidos acima. A equivalência dos anticorpos 373.A e 373.B é vista na similaridade de seus perfis de cromatografia por exclusão de tamanho (SEC), que reflete a distribuição do estado de oligomerização (Figuras 17A e 17B). A mesma avaliação é válida para os anticorpos 350.A2 e 350.B (Figuras 18A e 18B).

[00876] Os recursos próximos a 17min correspondem ao dímero de CD73 e anticorpo livre em conformidade com a escala de peso molecular com base no calibrantes, que são mostrados para referência. O recurso em cerca de 14,8min ou cerca de 300kDa é consistente com um complexo de dímero de CD73/mAb. Próximo a 12,4min, um recurso de aproximadamente 600kDa consistente com uma composição de dois dímeros de CD73 + 2 mAbs (dímero de 2xCD73/2xmAb) é observado. Os recursos adicionais acima 600kDa são afetados pelo limite de exclusão da coluna. No entanto, os mesmos podem ser atribuídos a estados oligoméricos superiores que significam complexos que consistem em 3 ou mais dímeros de CD73 além de 3 ou mais mAbs (dímero de 3^{+}xCD73/3^{+}xmAb).

[00877] As espécies dominantes nos perfis de CD73-373.A e CD73-373.B mostrados nas Figuras 17A e 17B são o complexo de dímero de CD73/mAb. Apenas uma quantidade mínima de espécies de dímero de 2xCD73/2xmAb é observada. Isso é consistente com um modo de ligação bidentado preferido de um anticorpo com um dímero de CD73.

[00878] Os perfis de SEC para CD73-350.A2 e CD73-350.B mos-

trados nas Figuras 18A e 18B mostram abundâncias comparáveis para as espécies de dímero de CD73/mAb e as espécies de dímero de 2xCD73/2xmAb. Um ombro em momentos de eluição mais curtos indica a presença de alguns oligômeros superiores. Isso mostra que 350.A2 e 350.B são capazes de se ligarem a CD73 como 373.A e 373.B de modo bidentado, porém, esse modo não é necessariamente o termodinamicamente preferido pelo menos em altas concentrações como usado no experimento.

[00879] As porcentagens de anticorpos anti-CD73 que formaram um complexo de dímero de 1xCD73/1xmAb, um complexo de dímero de 2xCD73/2xmAb, ou um oligômero superior foram estimados por integração dos perfis de SEC em relação às espécies distinguíveis (Figura 19). Uma linha de base zero foi usada para todas as integrações com intervalos de integração de 10,5min a 11,65min para oligômeros superiores e 11.65min a 13,5min para complexo de dímero de 2xCD73/2xmAb consistentemente usado para todas as amostras. Os intervalos de integração para as espécies de complexo de dímero de 1xCD73/1xmAb variaram ligeiramente e foram escolhidos como 13,5min a 16,2min para CD73-373.A, 13,5min a 16min para CD73-373.B, 13,5min a 15,75min para CD73-350. A2, e 13,5min a 15,75min para CD73-350.B para obter separação ideal do sinal de anticorpo livre que não foi integrado, visto que não é relevante para a análise (anticorpos foram usados em pseudo-excesso como cerca de duas vezes o número de sítios de ligação de Fab para sítios de ligação de CD73 estiveram presentes nas misturas de complexos).

Conclusão e Discussão

[00880] Os dados de HDx e SEC acima fornecem evidência convincente para a equivalência de 373.A e 373.B, assim como 350.A2 e 350.B em termos de seu modo de interação com CD73. Isso foi esperado considerando que a única diferença de sequência entre os pares

é uma mutação única (L235E para realizar a ablação de interações de FcR residual) na região constante.

[00881] Os dados de experimentos de HDx e SEC são consistentes e suportam totalmente o modelo apresentado na Figura 20. De acordo com o modele, os epítopos para todos os anticorpos estão nos domínios N-terminais. Os anticorpos 373.A e 373.B interagem com o dímero de CD73 para formar quase exclusivamente as espécies homogêneas ilustradas na esquerda da Figura 20. Em tal espécie, ambos os sítios ativos do dímero de CD73 são travados na conformação inativa. Ademais, nessa conformação, ambos os domínios N-terminais do dímero de CD73 são direcionados para o lado oposto à superfície celular no caso de CD73 ligado à membrana, permitindo que 373.A e 373.B inibam versões solúveis e ligadas à membrana do alvo com eficácia igual.

[00882] Os anticorpos 350.A2 e 350.B podem formar o complexo homogêneo bidentado na esquerda, porém, não mostram preferência por tal forma através das espécies de dímero de 2xCD73/2xmAb mostradas no meio da Figura 20. As espécies oligoméricas superiores ilustradas na direita da Figura 20 também são observadas. Presumidamente, a distribuição de espécies irá deslocar em direção ao complexo bidentado homogêneo no caso de CD73 ligado à membrana ou em baixas concentrações de anticorpo e antígeno, que é a situação provável *in vivo*. É esperado que os anticorpos 350.A2 e 350.B sejam capazes de inibir de modo eficaz todas as formas de CD73 pelo mecanismo de travamento de sítio inativo. Entende-se que, menos na conformação ativa, o alvo ainda poderia ser cataliticamente inativo devido à ligação de anticorpo devido a outros mecanismos de inibição alostéricos.

[00883] Com base no modelo, seria esperado que um anticorpo anti-CD73 que preferencialmente forma espécies oligoméricas ilustradas

no meio e à direta da Figura 20 seria menos eficaz na inibição de CD73 solúvel e ligado à membrana, especialmente em baixas concentrações. A razão para isso é que uma grande fração de CD73 estará sempre na conformação ativa e, embora o anticorpo possa inibir a catálise sob tais circunstâncias por um mecanismo indireto, qualquer separação do anticorpo produzirá imediatamente CD73 cataliticamente ativo. Ademais, como a concentração total do antígeno e anticorpo varo em direção ao zero, duas moléculas de anticorpo serão necessárias para inibir um único dímero de CD73, enquanto para os e 350 anticorpos 373 e 350, uma molécula única ainda seria suficiente.

Sumário

[00884] Os sítios de ligação putativos dos anticorpos 373.A, 373.B, 350.A2 e 350.B em rhCD73, assim como seus modos de interação com o dímero de rhCD73 foram determinados. Os epítopos foram caracterizados como provavelmente descontínuos e consistindo em resíduos encontrados nas faixas de sequência 158 a 172 YLPYKVLPVGDEVVG (SEQ ID NO: 108) e 206 a 215 KLKTLNVNKI (SEQ ID NO: 109) de CD73 humano, numerado de acordo com SEQ ID NO: 105. Se for considerado um modelo que exige travamento de CD73 na conformação inativa para inibição, então, com base nas observações experimentais de HDx MS e SEC, seria previsto que 373.A, 373.B, 350.A2 e 350.B são capazes de inibir formas solúveis e ligadas à membrana do CD73.

Exemplo 3: A regulação ascendente de CD73 em células estromais mediante o bloqueio de TGFβ in vivo

[00885] A expressão de CD73 em câncer foi relatada, não apenas em células cancerígenas, mas também nos elementos estromais que constituem o microambiente de tumor. Adicionalmente, vários fatores estromais, incluindo TGFβ, foram sugeridos para fornecer mecanismos de amplificação potenciais para geração de adenosina no microambi-

ente de tecido. Nesse exemplo, um estudo foi conduzido para determinar se o bloqueio de TGFβ *in vivo* pode causar alterações na expressão de CD73 em células estromais de tumor.

[00886] Para essa finalidade, um anticorpo monoclonal de IgG2 humanizado que se liga ao TGFβ1 e TGFβ2 humano e murino com alta afinidade e ao TGFβ3 com afinidade inferior foi utilizado. Foi demonstrado que esse anticorpo tem atividade neutralizante contra as isoformas de TGFβ *in vitro* e *in vivo*. Camundongos fêmeas, BALB/c, imunocompetentes (6 a 8 semanas de idade) foram implantados no flanco direito com linhagem celular de câncer de mama negativo triplo murina 4T1 a $10x10^4$ células/camundongo/100 µl. Dez camundongos por grupo foram tratados de modo intraperitoneal, em dias intercalados com um anticorpo de bloqueio de pan TGFβ ou controle de isótipo (hIgG2), ambos a uma concentração final de 10 mg/kg de peso corporal. Os tumores puderam crescer por 14 dias, após os quais os animais foram submetidos à eutanásia e os tumores coletados e submetidos à análise citométrica de fluxo. Brevemente, os tumores foram excisados de camundongos e digeridos com o uso de uma combinação de dissociação física e enzimática (DNaseI, CollagenaseP, Dispase). Suspensões de célula única foram Fc-bloqueadas por 30 minutos para impedir a ligação de anticorpo não específica, e manchadas com um painel de anticorpos que se liga a marcadores de superfície celular específicos incluindo CD45 (para excluir as células hematopoiéticas), CD31 (células endoteliais), CD90 (marcador pan mesenquimais), CD26 e podoplanina, para permitir a identificação de populações de célula estromal. A expressão de CD73 foi avaliada com o uso de um anticorpo anti-CD73 conjugado de eFluor450 (eBioscience n_48-0731-82), em comparação com as amostras manchadas de isótipo controlado (IgG1 de Rato conjugada de eFluor 450, eBioscience nº48-4301-82). Após o manchamento por 40 minutos a 4°C, as amostras foram lava-

das com tampão de FACS (PBS, 5mM de EDTA, 2% de Soro Bovino Fetal), fixas com solução Fix/Perm (eBioscience nº00-5523) após as instruções do fabricante, e analisadas em uma citometria de fluxo BD *LSRFortessa*™. O CD73 foi altamente expressado em células endoteliais em camundongos tratados com controle de isótipo, enquanto a expressão mínima foi detectada em células estromais mesenquimais (CD26+ e CD26-CAFs e pericitos) (Figuras 21A e 21B). Surpreendentemente, o tratamento de camundongos com anticorpos de neutralização de TGFβ gerou uma regulação ascendente significativa de CD73 em fibroblastos associados ao câncer (CAFs), independentemente de expressão de CD26 (Figuras 21A e 21B). A regulação ascendente de CD73 não foi notável nas células endoteliais, embora a uma menor extensão, enquanto nenhuma regulação ascendente foi observada em pericitos (Figuras 21A e 21B). De modo geral, esses dados indicam que neutralizar o TGFβ no microambiente de tumor suscita a expressão de CD73 em células estromais, sugerindo que a regulação ascendente de CD73 e produção de adenosina por fibroblastos de tumor pode fornecer um mecanismo alternativo cooptado por tumores para manter imunoquiescente mediante o bloqueio de TGFβ.

Exemplo 4: O impacto de anticorpos anti-CD73 em células B

[00887] Para avaliar se o bloqueio de geração de adenosina dependente de CD73 pode inibir especificamente a recombinação de comutação de classe (CSR) sem impactar a eficácia de resposta de célula B, o anticorpo anti-CD73 350.B foi testado. As células B virgens (CD19+CD27-IgM+IgD+) foram purificadas a partir de sangue periférico de dois doadores saudáveis, com base na expressão de CD73, e estimuladas com um agonista de TLR9, um anticorpo anti-CD40 e citocinas (IL-2 e IL-21) na presença do anticorpo 350.B. Três concentrações diferentes do anticorpo foram testadas – 1 ng/ml, 10 ng/ml e 100 ng/ml – junto com um controle de isótipo de IgG4. A secreção de IgM

foi medida no dia 7 em sobrenadantes de cultura, e nenhuma diferença foi observada em comparação com o controle de isótipo (Figura 22A). Notavelmente, a inibição de atividade enzimática de CD73 com tratamento de 350.B resultou em diferenciação reduzida de células de secreção de IgG, como medido por um ensaio de ELISPOT para detectar células de plasma de secreção de IgG (placas Millipore MSIPS4510, revestidas com 10 µg/ml de IgG de cabra anti-humana, Southern Biotechnologies), como um forte efeito na concentração de 100 ng/ml (Figura 22C). O número de células viáveis também foi avaliado e nenhuma diferença foi observada (Figura 22B), exceto a ligação entre taxa de sobrevivência baixa e eficácia de CSR insatisfatória observada nas CD73+ células B virgens após o tratamento com 350.B. Como um controle, as células de CD73 virgens foram igualmente estimuladas, e nenhuma diferença foi observada (Figuras 22A a 22C). Por fim, a avaliação de CSR nas condições de controle de isótipo confirmou o número aumentado de ISCs de IgG no compartimento de CD73+ virgem (Figura 22C). Tomados em conjunto, esses resultados demonstraram que o bloqueio da atividade enzimática de CD73 tem um impacto sobre a recombinação de comutação de classe sem alterar a resposta de IgM.

Exemplo 5: Cobloqueio anti-CD73 e anti-PD-1 em modelos de tumor de camundongo singeneicos

[00888] Para determinar o papel do cobloqueio das trajetórias de CD73 e PD-1 nos camundongos que portam o tumor, anticorpos anti-PD-1 e anti-CD73 (350.B) foram administrados aos camundongos imunocompetentes inoculados com uma linhagem de célula de carcinoma de cólon singeneica, CT-26. Camundongos BALB/c com 6 a 10 semanas de idade, cada, foram inoculados no flanco com 1 x 10^5 de células de tumor de CT-26. No dia 2 após a inoculação, os camundongos (n = 10/grupo) foram tratados de modo intraperitoneal com anti-

corpo de controle de isótipo, 350.B 600 µg por 1 dose seguida por 400 µg por 4 doses; anti-PD-1 a 300 µg por 5 doses (dose baixa); anti-PD-1 a 600 µg por 5 doses (dose alta); uma combinação de anti-PD-1 + 350.B de alta dose; ou uma combinação de anti-PD-1 + 350.B de baixa dose. As dimensões do tumor e pesos corporais foram registrados três vezes em uma semana com um intervalo de 2 a 3 dias entre as medições, e cada animal foi submetido à eutanásia quando o tamanho do tumor alcançou > 2.000 mm^3, se o camundongo estava moribundo, ou se o tumor estava ulcerado. O percentual de inibição de crescimento de tumor até o dia 25 foi calculado (visto que o grupo de controle foi submetido à eutanásia no dia 26).

[00889] O tratamento com 350.B ou anti-PD-1 de baixa dose sozinho (300 µg) mostrou a inibição parcial do crescimento de tumor (30,96% e 52,04%, respectivamente) no dia 25. Em contraste, anti-PD-1 + 350.B de baixa dose em combinação resultou em 88,41% de inibição de crescimento de tumor (Figura 23). O controle de tumor com uma alta dose de anti-PD-1 sozinho foi suficiente, de modo que o benefício adicional com 350.B não tenha sido observado. Nenhuma perda notável em pesos corporais foi observada em qualquer um dos grupos, e não houve nenhuma observação clínica significativa para os animais no estudo. Esses dados demonstram que o tratamento de combinação de doses subideais de anti-CD73 e anticorpos anti-PD-1 pode levar à inibição de crescimento de tumor intensificada no modelo de tumor sinegeneico de CT-26.

Exemplo 6: O estudo de farmacocinética e toxicologia do anticorpo anti-CD73 373.A em macacos cinomolgos

[00890] Como um agente único, o anticorpo anti-CD73 373.A foi bem tolerado quando administrado de modo intravenoso uma vez semanalmente ao longo de quatro semanas aos macacos cinomolgos em doses tão altas quanto 100 mg/kg. Não houve efeitos na função

cardíaca como avaliado pelo eletrocardiograma nem houve quaisquer efeitos toxicologicamente significativos em constatações de patologia clínica, imunofenotipagem ou histopatolígicas. Portanto, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para 373.A em macacos cinomolgos é de 100 mg/kg, enquanto a dose mais alta não gravemente tóxica (HNSTD) é >100 mg/kg.

[00891] Em um estudo de toxicologia de dose única não GLP, macacos cinomolgos foram administradas com doses IV únicas de controle, 3, 30 ou 100 mg/kg do anticorpo 373.A. Após a injeção IV, 373.A sofre um declínio rapidamente no grupo de 3 mg/kg provavelmente devido à disposição de fármaco mediada por alvo. Nos grupos 30 mg/kg e 100 mg/kg, o declínio foi geralmente de uma forma multiexponencial. Nenhuma diferença de sexo nos valores de Cmax e $AUC_{0\ a\ 168hr}$ de 373.A foi observada. A exposição, avaliada por 373.A significa que os valores de Cmax e $AUC_{0\ a\ 168hr,}$ aumentaram com o aumento dos níveis de dose de 3 a 100 mg/kg. O aumento em 373.A significa que os valores de Cmax e $AUC_{0\ a\ 168hr}$ foram geralmente proporcionais à dose, com a exceção da $AUC_{0\ a\ 168hr}$ entre tais níveis de 3 e 30 mg/kg. No coorte de dose de 100 mg/kg, a Cmax e $AUC_{0\ a\ 168hr}$ médias 2540 µg/mL e 173.000 µg.hr/mL, respectivamente. A incidência de anticorpo anti-fármaco (ADA) nesse estudo não afetou o PK.

[00892] Em um estudo de toxicologia de GLP, macacos foram administrados quatro doses IV semanalmente de controle, 10, 30 ou 100 mg/kg de 373.A. As diferenças de sexo em 373.A Cmax e $AUC_{0\text{-}168hr}$ foram mínimas (entre 0,7 a 1,2 vezes). A exposição, como avaliado por Cmax e $AUC_{0\ a\ 168hr}$ média, aumentou proporcionalmente de 10 a 100 mg/kg. Após a injeção de bolo IV, PK de 373.A sofreu um declínio de uma maneira biexoponencial, com um valor de fase de eliminação média $t_{1/2}$ de 266 horas após a fase de recuperação no Dia 22 no 100 mg/kg grupo. No coorte de dose de 100 mg/kg, a Cmax e $AUC_{0\ a\ 168h}$

médias após a dose do dia 22, 5030 µg/mL e 365.000 µg.hr/mL, respectivamente. A exposição reduzida de incidência de ADA em um animal no grupo de 30 mg/kg.

[00893] Em um estudo separado, a liberação de citocina foi avaliada em um formato de ensaio solúvel in vitro após um estímulo de 24 horas de sangue integral humano com 373.A, a 50, 100, 500 e 1000 µg/mL. As amostras de sangue foram coletadas de dez doadores humanos saudáveis. Para cada amostra, os controles negativos (sangue integral e sangue integral com meio) e positivo (CD3 anti-humano) foram incluídos. Os níveis de citocina foram medidos com o uso de um método de Luminex multiplex para IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFNγ e TNFα. Os resultados obtidos com o controle de tampão foram similares aos resultados obtidos com o controle negativo (apenas sangue) e sem tendência para uma diminuição ou um aumento na liberação de citocina foi notado com o diluente (0,5% de Dextrose). Para todos os doadores, houve a indução de liberação de citocina com os controles positivos anti-CD3 para todas as citocinas, indicando que o estímulo foi adequado e a liberação de citocina pôde ser induzida em todas as amostras. Os níveis de citocina obtidos após o estímulo com 373.A foram similares aos níveis medido nos controles negativos. Em conclusão, o estímulo in-vitro de sangue integral humano com 373.A não induziu a liberação de citocina em concentrações tão altas quanto 1.000 µg/mL.

Exemplo 7: Um estudo de fase I/Ib do anticorpo anti-CD73 373.A como um agente único e em combinação com BAP049-Clone-E e/ou PBF509 nos pacientes com malignâncias avançadas

[00894] Durante a única década, as imunoterapias que alvejam diferentes pontos de verificação um (por exemplo, PD-1, PD-L1 e CTLA-4) mostram eficácia em um número de indicações de câncer. Entretanto, embora alguns pacientes alcancem o objetivo e respostas de longa

duração ao bloqueio de ponto de verificação, a maioria dos pacientes mostra um benefício clínico modesto ou nenhum, indicando que os tumores usam mecanismos imunossupressores alternados para alcançar o imunoescape (Allard et al., Clin Câncer Res. 2013; 19(20):5626-35; Vesely et al., Annu Rev Immunol 2011; 29:235 a 271). Assim, o bloqueio concomitante de múltiplas trajetórias imunosupressoras pode ser necessário para induzir as respostas clinicamente significativas em um número maior de pacientes.

[00895] Ao longo dos últimos anos, a geração de adenosina e sinalização surgiram como alvos terapêuticos potenciais no tratamento de câncer. A adenosina cria um microambiente de tumor imunossupressor através da redução da imunorresposta antitumor citotóxica, intensificando a proliferação e a polarização de células imunossupressoras, e aumentando a neovascularização (Young et al., Cancer Discovery 2014; 4(8):879-88). Os dados pré-clínicos demonstram que o bloqueio de CD73 pode retardar significativamente o crescimento de tumor primário e inibir o desenvolvimento de metastases de pulmão em um modelo de camundongo singeneico imunocompetente (Stagg et al 2010). Resultados similares foram observados em um estudo em que a deleção genética de A2aR no hospedeiro resultou em rejeição dos tumores imunogênicos estabelecidos em camundongos deficientes de A2aR sem rejeição vista nos camundongos tipo selvagem de controle (Ohta et al., PNAS 2006; 103(35):13132-37).

[00896] Um estudo de fase I/Ib, identificação aberta, multicentralizado foi projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, atividade antitumoral preliminar, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) do anticorpo anti-CD73 373.A como um agente único e em combinação com o antagonista de $A2a_AR$, PBF509 e/ou o anticorpo anti-PD-1, BAP049-Clone-E, em pacientes com malignâncias avançadas. Os objetivos primários devem caracterizar a segurança e tolerabilidade, e

determinar a dose recomendada (RD) para 373.A como um agente único e em combinação com PBF509 e/ou BAP049-Clone-E. Os objetivos secundários devem avaliar a atividade antitumoral preliminar e PK de 373.A como um agente único e em combinação com PBF509 e/ou BAP049-Clone-E, avaliar a imunogenicidade de 373.A e BAP049-Clone-E e caracterizar as alterações no imunoinfiltrato em tumores após o tratamento, por exemplo, alteração da linha de base nos linfócitos de infiltração de tumor (TILs), macrófagos associados ao tumor (TAMs), expressão de CD8+ T-células e PDL-1.

[00897] BAP049-Clone-E é um anticorpo de IgG4 antimorte programada-1 (PD-1) humanizado de bloqueio de ligante de alta afinidade que bloqueia a ligação de PD-L1 e PD-L2 a PD-1. BAP049-Clone-E é testado em um estudo de fase I/II sobre as malignâncias avançadas. PBF509, um novo composto não à base de xantina, é um antagonista oral potente de A2a$_A$R de adenosina. A sequência de BAP049-Clone-E é divulgada na Tabela 5.

[00898] Dois estudos em andamento de Fase I/Ib e Fase II avaliam o PBF509 como um agente único e/ou em combinação com BAP049-Clone-E em pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) avançado e tumores sólidos e linfoma não Hodgkin, respectivamente.

[00899] Esse estudo de I/Ib inicialmente irá inscrever pacientes adultos com malignâncias avançadas que progrediram ou são intolerantes à terapia padrão em indicações em que a expressão de CD73 moderada a alta foi associada ao resultado mais insatisfatório, indicando imunoescape mediado por adenosina (Wu et al., Journal of Surgical Oncology 2012, 106(2): 130 a 137; Gaudreau et al., Oncoimmunology; 2016, 5(5): e1127496; Inoue et al., Oncotarget.; 2017, 8(5):8738-8751). Essas indicações incluem câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), câncer de mama triplo negativo (TNBC),

câncer pancreático (PDAC), carcinoma celular renal (RCC), câncer do ovário e câncer colorretal estável de microssatélite (MSS), embora indicações adicionais possam ser inscritas com base em dados clínicos emergentes (por exemplo, dados de eficácia ou ativação de trajetória comprovada).

[00900] O estudo consiste em duas partes: (1) uma parte de escalação de dose para o agente único 373.A, combinações dupletes 373.A/PBF509 e 373.A/BAP049-Clone-E ou uma combinação triplete 373.A/PBF509/BAP049-Clone-E, que leva à declaração de doses recomendadas (RDs) para cada tratamento e (2) uma parte de expansão de dose, em que os pacientes serão tratados nas RDs para o agente único, combinações dupletes e combinação triplete. A parte de escalação não irá inscrever pacientes com NSCLC, TNBC, PDAC, RCC, câncer do ovário e câncer colorretal (MSS) avançados; e não há restrição quanto ao número de tratamentos anteriores. A parte de expansão irá inscrever pacientes com malignâncias avançadas que receberam até 3 linhagens de tratamento anterior.

[00901] Na parte de expansão, os pacientes em cada indicação serão igualmente randomizados para os braços de tratamento de combinação. A randomização será realizada por indicação, e adicionalmente estratificada em certas indicações por tratamento de PD-1/PD-L1 anterior (virgem ou resistente).

Seleção de dose e regime

373.A monoterapia

[00902] A dose inicial de 60 mg de dose plana 373.A, administrada de modo intravenoso a cada 2 semanas (Q2W), foi selecionada com base em segurança pré-clínica, tolerabilidade e dados de PK observados em macaco cinomolgo assim como o histórico de caso publicado de pacientes deficientes de CD73.

[00903] A dose de 60 mg é considerada uma dose minimamente

farmacológica ativa (mPAD), visto que é prevista para fornecer (1) aproximadamente 20 h de >90% de ocupância de CD8+ CD73 de célula T, (2) aproximadamente 22 h de >90% de inibição de adenosina, (3) aproximadamente 17 h de >90% de ocupância de CD73 geral imputado.

[00904] Com base na modelagem de dados de TK dos estudos de Toxicologia de macaco cinomolgo, dados de ocupância de CD8+ CD73 de célula T ex-vivo e dados in-vitro sobre a inibição de formação de adenosina, uma dose ≥1200 mg de Q2W é prevista para alcançar >90% de ocupância-alvo em células T de CD8+ ao longo do intervalo de dosagem e uma dose ≥600 mg Q2W é prevista para alcançar >90% de inibição de produção de adenosina.

[00905] A dose de 373.A será escalada em coortes sequenciais, guiados por um modelo de Regressão Logística de Bayesian (BLRM) acoplado com critério de controle de superdose (EWOC), até que uma dose máxima tolerada (MTD), ou dose recomendada (RD) para expansão, seja identificada. Os dados pré-clínicos e modelagem sugerem que possa uma alta coleta de antígeno e que altas doses (por exemplo, ≥1200 mg Q2W) possam ser necessárias para alcançar a ocupância-alvo contínua ao longo do intervalo de dose. A escalação de dose será primariamente realizada com um regime de Q2W. Entretanto, se esse regime mostrar uma eliminação de 373.A rápida e falta de saturação de alvo dentro do intervalo de dosagem, um regime de QW mais frequente pode ser testado. Se, por outro lado, não for previsto que um regime de Q4W tenha eliminação rápida dentro do intervalo de dosagem, o regime de Q4W pode ser explorado, em vez disso.

Combinação de 373.A / PBF509

[00906] As doses iniciais máximas para a combinação duplete de 373.A/PBF509 serão 200 mg Q2W 373.A e 80 mg de PBF509 de BID.

[00907] 200 mg de Q2W 373.A é uma dose baixa de 373.A que é

prevista para alcançar ~2,3 dias de >90% de ocupância-alvo em células T de CD8+. A dose de 200 mg de Q2W de 373.A é 16% da dose de 1200 mg de Q2W que, é previsto que alcance >90% de ocupância-alvo de celula T CD8+ ao longo do intervalo de dosagem.

[00908] PBF509 foi testado como um agente único até 640 mg de BID sem problemas de segurança em NSCLC avançado/metastático (apenas 1 DLT dentre 5 pacientes avaliáveis na dose de 640 mg de BID). No mesmo estudo, PBF509 mostrou atividade de agente único na faixa de 80 mg de BID a 480 mg de BID, com 2 respostas parciais (PRs) e 6 com doença estável (SD), em um total de 18 pacientes dosados.

[00909] Uma abordagem de escalação de dose de 373.A e PBF509 será iniciada para determinar a dose adequada de cada fármaco em combinação, guiado pela modelagem de Regressão de Logística de Bayesian (BLRM) acoplada com critérios de princípio de controle de superdose (EWOC).

Combinação de 373.A / BAP049-Clone-E

[00910] A dose inicial máxima para a combinação de duplete de 373.A/BAP049-Clone-E será de 200 mg de Q2W de 373.A e 400 mg de Q4W de BAP049-Clone-E.

[00911] A justificativa para 200 mg de Q2W de 373.A foi descrita acima. O 373.A a 200 mg de Q2W de será combinado com a RD para BAP049-Clone-E que é 400 mg de Q4W, que foi mostrado como seguro e eficaz.

[00912] O nível de dose de 373.A será escalado sequencialmente com uma dose fixa de BAP049-Clone-E, guiado pela modelagem de Regressão de Logística de Bayesian (BLRM) acoplada com os critérios de princípio de controle de superdose (EWOC).

Combinação de 373.A / BAP049-Clone-E/ PBF509

[00913] A dose inicial máxima para a combinação triplete de

373.A/BAP049-Clone-E/PBF509 será 200 mg de Q2W de 373.A, 400 mg de Q4W de BAP049-Clone-E e 80 mg de PBF509 de BID.

[00914] PBF509 foi seguramente administrado até 160 mg de BID em combinação com 400 mg de Q4W de BAP049-Clone-E (apenas 1 DLT dentre 6 pacientes avaliáveis), com atividade de combinação em eficácia: 2 PRs e 6 SDs, dentre um total de 10 pacientes. A dose de 160 mg de PBF509 de BID e 400 mg de Q4W de BAP049-Clone-E está atualmente sendo usada no estudo de Ph2.

[00915] Uma abordagem de escalação de dose para 373.A/BAP049-Clone-E /PBF509 com uma dose fixa de BAP049-Clone-E será iniciada para determinar a dose adequada de 373.A e PBF509 na combinação triplete, guiada por um modelo de Regressão Logística de Bayesian (BLRM) acoplado com um critério controle de superdose (EWOC).

[00916] O anticorpo 373.A (100 mg de pó para solução para infusão) será administrado de modo intravenoso como uma infusão de 1 h (até 2 horas se for clinicamente indicado). BAP049-Clone-E (100 mg em pó para solução para infusão) será administrado de modo intravenoso como uma infusão de 30 minutos (até 2 horas, se for clinicamente indicado). Quando fornecidos em combinação, 373.A e BAP049-Clone-E devem ser administrados no mesmo dia com o uso de materiais de infusão separados (bolsa, linhas, filtros) para cada infusão. O mesmo sítio de acesso pode ser usado para ambas as infusões. 373.A será submetido à infusão primeiro seguido por uma pausa de 30 minutos antes da infusão de BAP049-Clone-E. PBF509 (40 mg e/ou 80 mg e/ou 160 mg em cápsula para uso oral) será tomado de modo oral duas vezes diariamente (BID) de modo contínuo. Nas visitas em que 373.A e/ou BAP049-Clone-E serão administrados, a dose de PBF509 será tomada primeiro seguida pela infusão de 373.A. Uma pausa entre a administração de PBF509 e a infusão de 373.A não é necessária. A

infusão de 373.A deve ser iniciada assim que possível e não mais de 60 minutos após PBF509 ser fornecido.

[00917] As Tabelas 22 a 25 descrevem a dose inicial e os níveis de dose que podem ser avaliados durante esse teste. Pacientes tratados com agente único de 373.A ou 373.A em combinação com BAP049-Clone-E e/ou PBF509 iniciarão o tratamento de estudo no Dia 1 do Ciclo 1. Cada ciclo irá consistir em 28 dias. 373.A Q2W será administrado nos Dias 1 e 15 de um ciclo. 373.A QW será administrado nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo. 373.A Q4W será administrado no Dia 1 de um ciclo. BAP049-Clone-E Q4W será administrado no Dia 1 de um ciclo. PBF509 BID será tomado todos os dias de um ciclo.

Tabela 22. Níveis de dose provisórios para 373.A

Nível de dose	**Regime de dosagem proposto***	**Aumento a partir da dose prévia**
-2**	6 mg Q2W	-233%
-1**	20 mg Q2W	-200%
1	60 mg Q2W	(dose inicial)
2	200 mg Q2W	233%
3	600 mg Q2W	200%
4	1200 mg Q2W	100%
5	2400 mg Q2W	100%
6	3600 mg Q2W	50%

*É possível que níveis de dose adicionais e/ou intermediários sejam adicionados durante o curso do estudo. Os coortes podem ser adicionados a qualquer nível de dose abaixo do MTD para entender melhor a segurança, PK ou PD.

**Nível de dose -1 e -2 representam doses de tratamento para pacientes que precisam de uma redução de dose do nível de dose inicial. Nenhuma redução de dose abaixo nível de dose -2 é permitida para esse estudo.

Tabela 23. Níveis de dose provisórios para 373.A em combinação com PBF509

Nível de dose	Dose de 373.A proposta*	Aumento a partir da dose anterior 373.A	Dose proposta de PBF509*	Aumento a partir da dose prévia PBF509
-2**	20 mg Q2W	-200%	40 mg BID	0%
-1**	60 mg Q2W	-233%	40 mg BID	-100%
1	200 mg Q2W	(dose inicial)	80 mg BID	(dose inicial)
2	200 mg Q2W	0%	160 mg BID	100%
3	600 mg Q2W	200%	160 mg BID	0%
4	1200 mg Q2W	100%	160 mg BID	0%
5	2400 mg Q2W	100%	160 mg BID	0%
6	2400 mg Q2W	100%	320 mg BID	100%
7	2400 mg Q2W		480 mg BID	
8	2400 mg Q2W		620 mg BID	
9	3600 mg Q2W		320 mg BID	
10	3600 mg Q2W		480 mg BID	
11	3600 mg Q2W		620 mg BID	

*É possível que níveis de dose adicionais e/ou intermediários sejam adicionados durante o curso do estudo. Os coortes podem ser adicionados a qualquer nível de dose abaixo do MTD para entender melhor a segurança, PK ou PD.
**Nível de dose -1 e -2 representam doses de tratamento para pacientes que precisam de uma redução de dose do nível de dose inicial. Nenhuma redução de dose abaixo nível de dose -2 é permitida para esse estudo.

Tabela 24. Níveis de dose provisórios para 373.A em combinação com BAP049-Clone-E

Nível de dose	Dose de 373.A proposta*	Aumento a partir da dose prévia 373.A	Dose proposta de BAP049-Clone-E	Aumento para dose anterior de BAP049-Clone-E
-2**	20 mg Q2W	-200%	400 mg Q4w	0%
-1**	60 mg Q2W	-233%	400 mg Q4w	0%
1	200 mg Q2W	(dose inicial))	400 mg Q4w	(dose inicial)
2	600 mg Q2W	200%	400 mg Q4w	0%
3	1200 mg Q2W	100%	400 mg Q4w	0%
4	2400 mg Q2W	100%	400 mg Q4w	0%
5	3600 mg Q2W	50%	400 mg Q4W	0%

*É possível que níveis de dose adicionais e/ou intermediários sejam adicionados durante o curso do estudo. Os coortes podem ser adicionados a qualquer nível de dose abaixo do MTD para entender melhor a segurança, PK ou PD.
**Nível de dose -1 e -2 representam doses de tratamento para pacientes que precisam de uma redução de dose do nível de dose inicial. Nenhuma redução de dose abaixo nível de dose -2 é permitida para esse estudo.

Tabela 25. Níveis de dose provisórios for PBF509 em combinação com 373.A e BAP049-Clone-E

Nível de dose	Dose de 373.A proposta*	Aumento a partir da dose prévia 373.A	Dose proposta de BAP049-Clone-E	Aumento para dose anterior de BAP049-Clone-E	Dose proposta de PBF509*	Aumento a partir da dose prévia PBF509
-2**	20 mg Q2W	-200%	400 mg Q4W	0%	40 mg BID	0%
-1**	60 mg Q2W	-233%	400 mg Q4W	0%	40 mg BID	-100%
1	200 mg Q2W	(dose inicial)	400 mg Q4W	(dose inicial)	80 mg BID	(dose inicial)
2	200 mg Q2W	0%	400 mg Q4W	0%	160 mg BID	100%
3	600 mg Q2W	200%	400 mg Q4W	0%	160 mg BID	0%
4	1200 mg Q2W	100%	400 mg Q4W	0%	160 mg BID	0%
5	2400 mg Q2W	100%	400 mg Q4W	0%	160 mg BID	0%
6	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		320 mg BID	
7	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		480 mg BID	
8	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		620 mg BID	
9	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		320 mg BID	
10	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		480 mg BID	
11	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		620 mg BID	

*É possível que níveis de dose adicionais e/ou intermediários sejam adicionados durante o curso do estudo. Os coortes podem ser adicionados a qualquer nível de dose abaixo do MTD para entender melhor a segurança, PK ou PD.

**Nível de dose -1 e -2 representam doses de tratamento para pacientes que precisam de uma redução de dose do nível de dose inicial. Nenhuma redução de dose abaixo nível de dose -2 é permitida para esse estudo.

Exemplo 8. Análise de Estrutura de Cristal

Clonagem

[00918] O fragmento Fab de 350.A2 foi gerado modificando-se geneticamente um códon de parada entre os dois resíduos de prolina acima da região de articulação de núcleo da cadeia pesada do anticorpo 350.A2. 350.A2 Fab compreende a cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 331 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. O ECD de CD73 com his-etiqueta (SEQ ID NO: 171) foi clonado em vetor de pRS5a.

Expressão e Purificação

[00919] As células de Expi293F foram transfectadas a 1:1 de razão de 350.A2 para ECD de CD73 e cinco dias pós-transfecção, as células foram peletizadas a 2000 rpm. Durante esse tempo, o complexo de

Fab:CD73 foi secretado no sobrenadante. O sobrenadante foi filtrado através de um filtro SteriFlip de 0,2 µm. Os detritos de célula peletizados foram descartados. O complexo de Fab-ECD foi purificado com o uso de uma coluna de proteína L seguido por uma coluna Mono Q. Após a eluição de uma coluna MonoQ, o complexo (capturado no fluxo atravessante) foi repurificado com o uso de uma coluna de Proteína L. A amostra purificada foi dialisada contra 10 mM de tris, pH 7,5, 100 mM de NaCl e analisada por SEC-MALS quanto à pureza. Foi subsequentemente concentrada a 9 mg/ml.

Cristalização, Criopreservação e Coleta de dados

[00920] O complexo de 350.A2 Fab-CD73 foi cristalizado com o uso do método de suspensão-queda. Antes de configurar as bandejas de cristalização, o complexo purificado foi girado a 14.000 rpm por 10m minutos para remover a proteína e detritos agregados. Em seguida, 1,0 µl do complexo em 9 mg/ml foram misturados com 1,0 µl de precipitante de proteína que consiste em 0,2M de Li_2SO_4, 1,2M de NaH_2PO_4, 0,8M de K_2HPO_4, 0,1M de Glicina, pH 10,5 e, então, suspenso sobre um poço de 300 µl de precipitante de proteína. Os cristais cresceram em aproximadamente 3 a 4 dias. Os cristais foram coletados e, então, criopreservados com o uso de uma solução de precipitante de proteína combinada com 25% (v:v) de glicerol. Os dados de difração de raios X foram coletados em Fonte de Luz Avançada, linha de feixe 5.0.1. Os dados de difração foram utilizáveis a aproximadamente 2,85 Angstroms.

Solução de Estrutura e Refinamento

[00921] A estrutura de 350.A2 foi modelada com o uso do fragmento Fab de AL-57 (código de acessão de RCSB 3HI5) como um modelo com o uso do pacote de modelagem de MOE. A coestrutura foi dissolvida com o uso do programa PHASER e a estrutura dimérica de CD73 humano glicosilado (RCSB 4H1S) e o modelo de homologia de Fab

como modelos de pesquisa. Brevemente, a estrutura dimérica de CD73 humano foi usada como o primeiro modelo de pesquisa, localizando a posição de dois dímeros de CD73 humano na unidade assimétrica. Essa estrutura inicial foi refinada com o uso de Phenix-Refine. Subsequentemente, o modelo de homologia das cadeias pesada e leve foi usado como modelo de pesquisa separado, localizando, assim, a posição dos dois Fabs em relação aos dois dímeros de CD73 humano. A estrutura concluída foi refinada à convergência através de múltiplos ciclos de refinamento e reconstrução de espaço real. O R-fator final e fator livre de R foram 22,78% e 27,12%, respectivamente. Os mapas de densidade de elétron revelam que cada monômero de CD73 é glicosilado em asparagina-311. Entretanto, essa glicosilação é heterogênea e, assim, não é possível determinar a estrutura química exata do evento de glicosilação. Devido a isso, a glicosilação não é incluída no modelo estrutural.

[00922] A estrutura de cocristal de 350.A2 Fab-CD73 revela as interações do anticorpo com CD73. Essas interações podem ser divididas em interações entálpicas diretas, como ligação de hidrogênio ou interações eletrostáticas, e interações hidrofóbicas e Van der Waal que são conduzidas por complementaridade de formato entre o anticorpo e CD73.

[00923] As interações de chave entálpica e VDW/hidrofóbicas identificadas pela estrutura de cocristal são conforme a seguir. As seguintes interações ocorrem entre a cadeia pesada e CD73 de Fab. Os resíduos de cadeia pesada de Fab são numerados de acordo com a numeração de Kabat e destacados nas Figuras 26C e 26D (negrito, itálico e sublinhado com uma linha). Os resíduos de CD73 são numerados de acordo com SEQ ID NO: 105 e destacados nas Figuras 26A e 26B (negrito, itálico e sublinhado com uma linha).

- R54 da cadeia pesada de Fab é posicionada para intera-

ções eletrostáticas com as carbonilas de cadeia principal de Y110 e K136 em CD73.

• R31 da cadeia pesada de Fab é posicionada para interações eletrostáticas com as carbonilas de cadeia principal de L132 e L157 de CD73.

• A carbonila da cadeia principal de S99, a carbonila da cadeia principal de R31 e a cadeia lateral E95 da cadeia pesada de Fab são posicionadas para uma interação eletrostática com a cadeia lateral de K162 de CD73.

• A cadeia lateral de E98 da cadeia pesada de Fab é posicionada para a ligação de hidrogênio com a cadeia lateral de S155 em CD73.

• As interações de complementaridade de formato e Van der Waal entre aminoácidos 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100 e 100a da cadeia pesada de Fab e aminoácidos 155 a 170 de CD73.

• As interações de complementaridade de formato e Van der Waal entre aminoácidos 30 a 31 da cadeia pesada de Fab e aminoácidos 136 a 138 de CD73.

[00924] As seguintes interações ocorrem entre a cadeia leve e CD73 de Fab. Os resíduos de cadeia leve de Fab são numerados de acordo com a numeração de Kabat e destacados nas Figuras 26G e 26H (negrito, itálico e sublinhado com uma linha). Os resíduos de CD73 são numerados de acordo com SEQ ID NO: 105 e destacados nas Figuras 26E e 26F (negrito, itálico e sublinhado com uma linha).

• A cadeia lateral de W32 da cadeia leve de Fab é posicionada para a ligação de hidrogênio com a cadeia lateral de T209 de CD73.

• As interações de complementaridade de formato e Van der Waal entre aminoácidos 30 e 32 da cadeia leve de Fab e aminoácidos 209 a 210 de CD73.

Exemplo 9. Mapeamento de epítopo com o uso de identificação de isótopo de etiqueta de massa em tandem (TMT)

[00925] As comparações de anticorpo com o uso de reagentes de codificação de isótopo de TMT foram principalmente conduzidas como descrito em John D. et al., Analytical Chemistry 2015 87 (15), 7540 a 7544, incorporadas no presente documento a título de referência em sua totalidade.

Métodos

Identificação de TMT

[00926] Os anticorpos em DPBS tiveram as seguintes concentrações e foram usados sem processamento adicional: 374 (1,37 mg/mL), 377.B (2,25 mg/mL), 379.B (2,82 mg/mL), 373 (1 mg/mL) e 350 (1 mg/mL). CD73 (R&D Systems, nº de Cat 5795-EN) foi trocado em tampão em 100 mM de tampão de bicarbonato de trietilamônio (TEAB), pH 8 e concentrado a 5 mg/ml para remover amina livre no material recebido e amostra condicionada para identificação de TMT com o uso de 10 kDa de microcroncentradores de corte de peso molecular (Millipore Amicon Ultra). Os complexos de antígeno/anticorpo (complexos de CD73/anti-CD73 mAb) foram preparados combinando-se 10 µg de CD73 com 12,8 µg de mAb (quantidades equinormais ou 2:1 de razão molar de CD73:mAb ou 1:1 por equivalentes de sítio de ligação) em aproximadamente 2 µM de concentração em relação a CD73 em 100 mM de TEAB, pH 8 de tampão e equilíbrio por 30 min à temperatura ambiente. A identificação foi realizada por adição de 5 µl de 35 mM de reagente de TMT. Um controle apenas de CD73 foi preparado para identificação de uma maneira similar. O tempo de identificação time foi de 30s e 300s, respectivamente, após os quais as reações de identificação foram arrefecidas por adição de 50 µL de 5% de solução de hidroxilamina. Todas as reações foram preparadas em duplicata.

Digestão

[00927] As amostras foram combinadas 15 min após o arrefecimento de hidroxilamina em um concentrador de giro e o volume total reduzido para ~30 µL. Isso foi seguido pela desglicosilação com PNGase F e reduzindo/desnaturando a separação de PAGE de SDS por métodos-padrão.

[00928] As bandas contendo CD73 foram excisadas do gel para digestão em gel. O processamento de gel seguiu os procedimentos-padrão para remoção do manchamento, redução, alquilação e desidratação. Para condicionamento antes da digestão de elastase, as peças de gel desidratadas foram reidratadas com 50 mM de Tris-tampão pH 8, enquanto, para a digestão de pepsina, 1% de ácido fórmico foi usado na última etapa de reidratação antes de concluir a desidratação no vácuo.

[00929] As amostras de digestão de elastase foram reidratadas por 1 h em ice por adição de 25 µL de 12,5 ng/µL de elastase em 50 mM de Tris, pH 8. As amostras de digestão de pepsina foram reidratadas por 1 h em gelo por adição de 25 µl de 10 ng/µL de pepsina em 1% de ácido fórmico.

[00930] Após a reidratação com as enzimas, a solução de enzima em excesso foi descargada e 50 µl do respectivos tampão de digestão adicionado antes da digestão por 4 h a 37 °C. Após a digestão, a recuperação de peptídeo seguiu novamente a motodologia de digestão em gel padrão.

LCMSMS

[00931] LCMSMS foi realizada com o uso de um espectrômetro de massa Orbitrap Lumos (Thermo Scientific, Waltham, MA) acoplado a um sistema de cromatografia Easy-nLC 1200 (Thermo Scientific, Waltham, MA). A coluna de separação foi um capilar de 75 µm com pacote de ponta puxada com 15 cm de ReproSil-Pur 120 C18 AQ 3 µm (no de catálogo r13.aq). Os fragmentos proteolíticos foram eluídos com o uso

de um gradiente segmentado de 0 a 35%de B em 120 min, 35 a 63% de B em 30 min, 63 a 100% de B em 5 min, 100% de B mentido por 5 min, 100 a 0% de B em 2 min, 0% de B mantido por 2 min a uma taxa de fluxo de 500 nL/min com o uso tampões de eluição de A = 0,1% de ácido fórmico, água e B = 0,1% de ácido fórmico em 80% de MCN.

[00932] O método de aquisição de dados usou os parâmetros de método predefinidos do fabricante para um experimento de TMT com detecção de MSMS.

Redução de dados e análise

[00933] Os dados brutos foram pesquisados contra a sequência de proteína de CD73 com o uso de MASCOT 2,5.1 (MatrixScience, Reino Unido) com o uso de MASCOT Daemon (MatrixScienc, Reino Unido) e ExtractMSn (Thermo Scientific, Waltham, MA) para a conversão e mescla de elastase e arquivos brutos de pepsina para listas de pico de .mgf. Para a quantificação, o método predefinido de TMT10plex embutido no MASCOT foi usado. Os resultados de pesquisa incluindo as intensidades de íon-repórter de TMT foram exportadas como .csv e adicionalmente refinadas/curadas para remover anomalias antes de calcular as médias de intensidades de íon-repórter de intensidade ponderada através das correspondências espectrais de peptídeo (PSMs) para um dado resíduo de lisina da sequência primária com o uso de Microsoft Excel. Apenas as PSMs de peptídeos contendo um resíduo de lisina única foram usadas na análise para evitar a ambiguidade no sítio de identificação.

Resultados

[00934] As razões de intensidade de íon-repórter normalizadas de CD73 de intensidade ponderada que cobrem resíduos de lisina observáveis da sequência primária são plotados como a diferença entre a razão do complexo de CD73/anti-CD73 mAb e CD73 (1 por definição de normalização). Plotar a razão dessa forma permite a avaliação dire-

ta das alterações em taxas de identificação que ocorrem como um resultado de formação de complexo. As diferenças negativas são indicativas de identificação reduzida nos complexos de anticorpo/antígeno e são interpretadas de modo similar aos dados de HDX como proteção. A expectativa é que os efeitos protetores mais fortes sejam reflexivos da blindagem da superfície de proteína do antígeno do reagente pelo anticorpo. Além da blindagem direta na interface de proteína-proteína, alterações em outro lugar não são inesperadas, visto que a proteína se dobre como um todo e o conjunto conformacional no total pode ser perturbado pela formação de complexo. Apesar das complexidades, isso facilita a interpretação dos eventos moleculares em uma escala absoluta. É provável que os anticorpos que mostram efeitos gerais similares (perfis de identificação) mediante a formação de complexo tenham epítopos similares e exerçam sua função efetora por mecanismos moleculares similares. Todos os resíduos mostrados neste exemplo são numerados de acordo com SEQ ID NO: 105.

[00935] As Figuras 27A e 27B mostram a diferença de razões para 29 das 35 lisinas na sequência primária de CD73 como observado na identificação de 30s. A proteção nas lisinas K162, K206 e K214 (Figura 27A) se correlaciona bem com a interpretação de HDX anterior do epítopo de 373 (Exemplo 2). Especificamente, o estudo de HDX atribuiu os resíduos 158 a 172 (YLPYKVLPVGDEVVG, SEQ ID NO: 108, laço A), que englobam K162; e os resíduos 206 a 215 (KLKTLNVNKI, SEQ ID NO: 109, laço B), que englobam K206 e K214, como parte do epítopo de 373. A proteção nas lisinas K285 e K291 (Figura 27B) é consistente com a proteção mínima observada nos dados de HDX anteriores na área ao redor do resíduo 300 (Figura 14 e Exemplo 2). K262 e K274 são colocados nos lados opostos do domínio N-terminal em relação ao epítopo (K162, K206 e K214) e o aumento na identificação nesses dois resíduos (Figura 27A) pode refletir a "desestabilização"

em tal região como uma consequência de engate de mAb. K136 é espacialmente perto de K162, porém, localizado mais ao centro do dímero. A proteção em K136 para os anticorpos 374, 377, 379 e 373 (Figura 27A) é consistente com o modo de ligação bidentado descrito para 373 no Exemplo 2. Esses dados sugerem que os anticorpos 374, 377, 379 e 373 podem realizar um grupo altamente homogêneo. K341 é localizado na interface de domínio N/C-terminal e perto da interface de dímero.

[00936] As Figuras 28A e 28B mostram a diferença de razões para 29 das 35 lisinas na sequência primária de CD73 como observado na identificação de 300s. A proteção em K162 não é mais observável para mAbs 374, 377, 379 e 373, enquanto a proteção ainda é forte para 350. Em contraste, a proteção a K206 e K214 está inalterada. Isso fornece evidência adicional na natureza altamente homóloga de anticorpos 374, 377, 379 e 373 conforme avaliado por seus padrões de marcação espaço-temporal.

[00937] Notavelmente, para todos esses anticorpos, a proteção em K206 é comparável à proteção em K214 (Figuras 27A e 28A).

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[00938] Todas as publicações, patentes e números de Acesso mencionados no presente documento são deste modo incorporados por referência na sua totalidade como se cada publicação ou patente individual fosse especificamente e individualmente indicada como estando incorporada por referência.

EQUIVALENTES

[00939] Embora modalidades específicas da invenção em questão tenham sido discutidas, o relatório descritivo acima é ilustrativo e não restritivo. Muitas variações da invenção se tornarão aparentes aos especialistas na técnica após revisão deste relatório descritivo e das reivindicações abaixo. O escopo total da invenção deve ser determinado

por referência às reivindicações, em conjunto com o seu escopo total de equivalentes, e ao relatório descritivo, em conjunto com tais variações.

REIVINDICAÇÕES

1. Molécula de anticorpo que se liga ao CD73 humano, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada (VH) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (VHCDR1) de SEQ ID NO: 88, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 89 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e

(ii) uma região variável de cadeia leve (VL) que compreende uma sequência de aminoácidos de região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (VLCDR1) de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

2. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e um VL que compreende uma sequência de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoá-

cidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(v) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(vi) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

3. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma

sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

4. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151 ou 159, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151, ou 159.

5. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 55.

6. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116 ou 117, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116, ou 117.

7. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequên-

cia com SEQ ID NO: 57.

8. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 84 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99%

identidade de sequência com a mesma);

(v) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

9. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 caracterizada pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55.

10. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de

aminoácidos de SEQ ID NO: 114 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 79 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(v) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência

com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

11. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 57.

12. Molécula de anticorpo que se liga ao CD73 humano, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e

(ii) uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

13. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e um VL que compreende uma sequência de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos

de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

14. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, 31, 10, ou 168, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 66, 31, 10, ou 168.

15. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizada pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de

sequência com SEQ ID NO: 21.

16. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizada pelo fato de que compreende uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113, ou 112, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113, ou 112.

17. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, caracterizada pelo fato de que compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 23.

18. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99%

identidade de sequência com a mesma);

(iii) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(iv) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

19. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12a 18, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(ii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a

mesma);

(iii) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(iv) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma);

(v) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma); ou

(vi) uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma) e uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (ou uma sequência que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com a mesma).

20. Molécula de anticorpo que se liga ao CD73 humano,

caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 189, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 89 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e

(ii) uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

21. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 36 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e um VL que compreende uma sequência de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 191, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 192, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 71 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequên-

cia de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 193, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 136 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(v) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 194, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 146 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; ou

(vi) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 195, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 154 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 49 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

22. Molécula de anticorpo que se liga ao CD73 humano, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 196, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e

(ii) uma VL que compreende uma sequência de aminoáci-

dos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

23. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 197, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 60 e uma sequência de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e um VL que compreende uma sequência de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(ii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 198, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 26 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(iii) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 199, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; ou

(iv) uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 200, uma sequência de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 162 e uma sequência de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 9; e uma VL que compreende uma sequên-

cia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, uma sequência de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

24. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, que é um anticorpo humano, um anticorpo de comprimento total, um anticorpo biespecífico, Fab, F(ab')2, Fv ou um fragmento Fv de cadeia única (scFv).

25. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que compreende uma região constante de cadeia pesada selecionada a partir de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, e uma região constante de cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes de cadeia leve de kappa ou lambda.

26. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que compreende uma região constante de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 92 a 103, 119 e 120, e/ou uma região constante de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

27. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, que tem um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, ou mais, por exemplo, todas) das seguintes propriedades:

(i) se liga a CD73 humano com uma constante de dissociação (K_D) de menos que cerca de 1 x 10^{-8} M, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de Octet;

(ii) se liga a CD73 humano solúvel e/ou CD73 humano ligado à membrana;

(iii) não se liga a CD73 murino, por exemplo, como deter-

minado com o uso de Octet;

(iv) inibe ou reduz a atividade enzimática de CD73 (por exemplo, CD73 humano solúvel ou CD73 humano ligado à membrana), por exemplo, conversão mediada por CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina, por exemplo, como medido por um ensaio de fosfato de verde malaquita (MG) ou um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado;

(v) inibe pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, ou 90% da atividade enzimática de CD73 humano ligado à membrana, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de um ensaio de Glo de Titulação Celular (CTG) modificado;

(vi) aumenta a proliferação de células T estimulada anti-CD3/anti-CD28, por exemplo, células T de CD4+, na presença de monofosfato de adenosina (AMP), por exemplo, como medido por um ensaio de proliferação celular de CellTrace Violet (CTV);

(vii) se liga ao domínio N-terminal de CD73 humano;

(viii) reduz troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio;

(ix) quando ligado a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 (por exemplo, uma proteína que consiste na sequência de aminoáci-

dos de SEQ ID NO: 171), induz uma troca conformacional nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105;

(x) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105;

(xi) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105;

(xii) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou 106;

(xiii) contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105;

(xiv) se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, em que o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73, por exemplo, quando testado com o uso de cromatografia por exclusão de tamanho;

(xv) se liga a uma conformação fechada cataliticamente ativa de CD73 humano com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior, do que quando a molécula de anticorpo se liga a uma conformação aberta cataliticamente inativa de CD73 humano;

(xvi) trava o CD73 humano em uma conformação aberta cataliticamente inativa; ou

(xvii)impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes em comparação com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

28. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73.

29. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade das moléculas de anticorpo, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, em que as moléculas de anticorpo se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35% ou 40% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de

CD73.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que pelo menos 70%, 75% ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

31. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade das moléculas de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, em que as moléculas de anticorpo se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 60%, 65% ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que no máximo 20%, 25% ou 30% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizada pelo fato de que cada monômero de CD73 consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

34. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a uma conformação fechada cataliticamente ativa de CD73 humano com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior, do que quando a molécula de anticorpo se liga a uma conformação aberta cataliticamente inativa de CD73 humano.

35. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou 34, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes em comparação com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

36. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, 34 ou 35, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio.

37. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1a 28, ou 34 a 36, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_C selecionado a partir da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105) a uma maior extensão do que no resíduo (ou

resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105) ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20,

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

38. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 20 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 14 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

39. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos

dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 15 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

40. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 7 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

41. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A.

42. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B.

43. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo D.

44. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo B.

45. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo D.

46. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D.

47. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A, região de núcleo B e região de núcleo D.

48. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1a 28, ou 34 a 36, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende

a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105) a uma extensão maior que no resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos) X_C selecionado da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105), ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

49. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 14 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 20 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambien-

te.

50. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 15 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

51. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 7 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

52. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 48a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B.

53. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C.

54. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo D.

55. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo C.

56. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D.

57. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C e região de núcleo D.

58. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B, região de nú-

cleo C e região de núcleo D.

59. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 ,a 58, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

60. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 59, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, leva a:

(i) uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; ou

(ii) uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de menos de, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos

resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

61. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 60, caracterizada pelo fato de que a proteína consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

62. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 61, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105.

63. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 62, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

64. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 63, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou 106.

65. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 64, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105.

66. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 65, caracterizada pelo fato de que a

molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K136 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso dos métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida por tempo de identificação de 30 s, opcionalmente em que a molécula de anticorpo reduz adicionalmente a identificação de TMT em um ou mais dentre resíduos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291 e K341 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína, por exemplo, em um ou mais dos resíduos K162, K206, K214, K285, K291 e K341(numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína.

67. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 66, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo aumenta a identificação de TMT em um ou ambos os resíduos K262 e K274 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína quando ligada aos mesmos, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s.

68. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 67, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) nos resíduos K206 e K214 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de

aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso da identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60, 50, 40 ou 30% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s.

69. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 68, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K162 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, quando a molécula de anticorpo é testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, em que:

(i) a molécula de anticorpo não reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, ou

(ii) a molécula de anticorpo reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, em que a redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 300 s não é mais de 20, 30, 40 ou 50% da redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 30 s,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9.

70. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 69, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a um ou mais resíduos de CD73, por exemplo, por meio de uma interação eletrostática e/ou uma ligação de hidrogênio, em que o um ou mais resíduos são selecionados a partir do grupo que consiste em resíduos Y110, K136, L132, L157, K162, S155 e T209, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

71. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 70, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R54 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a Y110 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de Y110) ou K136 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de K136) de CD73 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R31 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a

L132 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L132) ou L157 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L157) de CD73 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, S99 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de S99), R31 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de R31) ou E95 (por exemplo, a cadeia lateral de E95) da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a K162 (por exemplo, a cadeia lateral de K162) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(iv) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, E98 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a S155 (por exemplo, a cadeia lateral de S155) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8, e

(v) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, W32 (por exemplo, a cadeia lateral de W32) da região variável de cadeia leve, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga a T209 (por exemplo, a cadeia lateral de T209) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como

medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

72. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 71, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a uma ou mais regiões de CD73, por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste em resíduos 155 a 170, 136 a 138 e 209 a 210, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

73. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou 34 a 72, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100 ou 100a da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga aos resíduos 155 a 170 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 30 ou 31 da região variável de cadeia pesada, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 136 a 138 de CD73 (numerados de acordo com

SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8, e

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, resíduo 30 ou 32 da região variável de cadeia leve, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 209 a 210 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

74. Molécula de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, caracterizada pelo fato de que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73.

75. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35% ou 40% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em

uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73.

76. Composição, de acordo com a reivindicação 75, caracterizada pelo fato de que pelo menos 70%, 75% ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

77. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade de moléculas de anticorpo que se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 60%, 65% ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73.

78. Composição, de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que no máximo 20%, 25% ou 30% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

79. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a78, caracterizada pelo fato de que cada monômero de CD73 consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

80. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a uma conformação fechada cataliticamente ativa de CD73 humano com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99% de afinidade inferior, do que quando a molécula de anticorpo se liga a

uma conformação aberta cataliticamente inativa de CD73 humano.

81. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes em comparação com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

82. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio.

83. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_C selecionado a partir da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105) a uma maior extensão do que no resíduo (ou resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105) ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo,

quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20,

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

84. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 83, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 20 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 14 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

85. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 83, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 15 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

86. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 83, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo C a uma extensão maior do que em:

(i) 7 resíduos selecionados da região de núcleo A,

(ii) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

87. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A.

88. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B.

89. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de

anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo D.

90. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo B.

91. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A e região de núcleo D.

92. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D.

93. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 86, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo C a uma extensão maior que na região de núcleo A, região de núcleo B e região de núcleo D.

94. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média no resíduo (ou resíduos) X_A selecionado da região de núcleo A (resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105) a uma extensão maior que no resíduo (ou resíduos) X_B selecionado da região de núcleo B (resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105), resíduo (ou resíduos)

X_C selecionado da região de núcleo C (resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105) ou resíduo (ou resíduos) X_D selecionado da região de núcleo D (resíduos 297 a 309 de SEQ ID NO: 105), por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente, em que:

X_A é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14,

X_B é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10,

X_C é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, ou 20, e

X_D é igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13.

95. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 94, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 14 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 10 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 20 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 13 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

96. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 94, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 10 resíduos selecionados da região de núcleo A

a uma extensão maior do que em:

(i) 8 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 15 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

97. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 94, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, reduz a troca de hidrogênio-deutério média em 7 resíduos selecionados da região de núcleo A a uma extensão maior do que em:

(i) 5 resíduos selecionados da região de núcleo B,

(ii) 10 resíduos selecionados da região de núcleo C, ou

(iii) 7 resíduos selecionados da região de núcleo D,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

98. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B.

99. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de nú-

cleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C.

100. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo D.

101. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo C.

102. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B e região de núcleo D.

103. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo C e região de núcleo D.

104. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizada pelo fato de que a ligação de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério média na região de núcleo A a uma extensão maior que na região de núcleo B, região de núcleo C e região de núcleo D.

105. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz a troca de hidrogênio-deutério em uma ou mais regiões de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligado à mesma, em que a uma ou mais regi-

ões são selecionadas a partir do grupo que consiste nos resíduos 158 a 172, resíduos 206 a 215, resíduos 368 a 387 e resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105, em que a região que tem a maior redução na troca de hidrogênio-deutério média dentre a uma ou mais regiões não consiste nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

106. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, quando ligada a uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, leva a:

(i) uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de mais de, por exemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 ou 0,06 Da por resíduo nos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente; ou

(ii) uma redução na troca de hidrogênio-deutério média de menos de, por exemplo, 0,05, 0,04, 0,03 ou 0,02 Da por resíduo nos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de espectrometria de massa de troca de deutério de hidrogênio conduzida por 1 minuto em troca a pH 7 a 8 (por exemplo, pH 7,5) e temperatura ambiente.

107. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 106, caracterizada pelo fato de que a proteína consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

108. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três ou quatro resíduos dentro dos resíduos 158 a 172 de SEQ ID NO: 105.

109. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 206 a 215 de SEQ ID NO: 105.

110. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 368 a 387 de SEQ ID NO: 105 ou 106.

111. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo contata, por exemplo, direta ou indiretamente, pelo menos um, dois, três, quatro ou cinco resíduos dentro dos resíduos 87 a 104 de SEQ ID NO: 105.

112. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K136 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso dos métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida por tempo de identificação de 30 s, opcionalmente em que a molécula de anticorpo reduz adicionalmente a identificação de TMT em um ou mais dentre resíduos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291 e K341 (numerados de acordo com

SEQ ID NO: 105) da proteína, por exemplo, em um ou mais dos resíduos K162, K206, K214, K285, K291 e K341(numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína.

113. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 112, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo aumenta a identificação de TMT em um ou ambos os resíduos K262 e K274 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) da proteína quando ligada aos mesmos, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso de identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s.

114. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) nos resíduos K206 e K214 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206, por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente com o uso da identificação de isótopo de TMT, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60 ou 50% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, por exemplo, em que a redução no resíduo K214 não é menor que 90, 80, 70, 60, 50, 40 ou 30% da redução no resíduo K206 com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s.

115. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, ca-

racterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo reduz identificação de etiqueta de massa em tandem (TMT) no resíduo K162 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105) de uma proteína que compreende a sequência de aminoácidos dos resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105 quando ligada à mesma, quando a molécula de anticorpo é testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 30 s, em que:

(i) a molécula de anticorpo não reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, ou

(ii) a molécula de anticorpo reduz a identificação de TMT no resíduo K162 quando testada com o uso da identificação de isótopo de TMT conduzida pelo tempo de identificação de 300 s, em que a redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 300 s não é mais de 20, 30, 40 ou 50% da redução no resíduo K162 sob o tempo de identificação de 30 s,

por exemplo, quando a molécula de anticorpo é testada como uma molécula de anticorpo bivalente, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 9.

116. Molécula de anticorpo que se liga a CD73 humano, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a um ou mais resíduos de CD73, por exemplo, por meio de uma interação eletrostática e/ou uma ligação de hidrogênio, em que o um ou mais resíduos são selecionados a partir do grupo que consiste em resíduos Y110, K136, L132, L157, K162, S155 e T209, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

117. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 116, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo compre-

ende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R54 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a Y110 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de Y110) ou K136 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de K136) de CD73 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, R31 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a L132 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L132) ou L157 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de L157) de CD73 (numerado de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, S99 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de S99), R31 (por exemplo, a carbonila da cadeia principal de R31) ou E95 (por exemplo, a cadeia lateral de E95) da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a K162 (por exemplo, a cadeia lateral de K162) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma interação eletrostática, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de mé-

todos descritos no Exemplo 8,

(iv) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, E98 da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com numeração de Kabat) se liga a S155 (por exemplo, a cadeia lateral de S155) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8, e

(v) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, W32 (por exemplo, a cadeia lateral de W32) da região variável de cadeia leve, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga a T209 (por exemplo, a cadeia lateral de T209) de CD73 (numerada de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de uma ligação de hidrogênio, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

118. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 116 ou 117, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a uma ou mais regiões de CD73, por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, em que a uma ou mais regiões são selecionadas a partir do grupo que consiste em resíduos 155 a 170, 136 a 138 e 209 a 210, numerados de acordo com SEQ ID NO: 105, por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

119. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 116 a 118, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a molécula de anticorpo

tem uma ou mais (por exemplo, 1, 2 ou todas) das seguintes propriedades:

(i) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100 ou 100a da região variável de cadeia pesada, numerada de acordo com a numeração de Kabat) se liga aos resíduos 155 a 170 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8,

(ii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia pesada, por exemplo, resíduo 30 ou 31 da região variável de cadeia pesada, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 136 a 138 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, por meio de complementaridade de formato e/ou uma interação de Van der Waal, por exemplo, como medido com o uso da análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8, e

(iii) a molécula de anticorpo (por exemplo, a região variável de cadeia leve, por exemplo, resíduo 30 ou 32 da região variável de cadeia leve, numerado de acordo com numeração de Kabat) se liga aos resíduos 209 a 210 de CD73 (numerados de acordo com SEQ ID NO: 105), por exemplo, como medido com o uso de análise de estrutura de cristal, por exemplo, com o uso de métodos descritos no Exemplo 8.

120. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 119, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segun-

do monômero de CD73, em que, quando a molécula de anticorpo compreende um primeiro domínio de ligação de antígeno e um segundo domínio de ligação de antígeno, o primeiro domínio de ligação de antígeno se liga ao primeiro monômero de CD73 e o segundo domínio de ligação de antígeno se liga ao segundo monômero de CD73.

121. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade das moléculas de anticorpo, como definidas em qualquer uma das reivindicações 82 a 119, em que as moléculas de anticorpo se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, pelo menos 30%, 35% ou 40% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo consiste em uma molécula de anticorpo e um dímero de CD73.

122. Composição, de acordo com a reivindicação 121, caracterizada pelo fato de que pelo menos 70%, 75% ou 80% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

123. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade das moléculas de anticorpo, como definidas em qualquer uma das reivindicações 82 a 119, em que as moléculas de anticorpo se ligam a um dímero de CD73 humano, em que o referido dímero que consiste em um primeiro monômero de CD73 e um segundo monômero de CD73, em que cada monômero compreende a sequência de aminoácidos de resíduos 27 a 547 de SEQ ID NO: 105, em

que, quando as moléculas de anticorpo na pluralidade, cada uma, compreendem o mesmo primeiro domínio de ligação de antígeno e o mesmo segundo domínio de ligação de antígeno, no máximo 60%, 65% ou 70% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar um complexo, em que cada um do referido complexo compreende duas ou mais moléculas de anticorpo e dois ou mais dímeros de CD73.

124. Composição, de acordo com a reivindicação 123, caracterizada pelo fato de que no máximo 20%, 25% ou 30% das moléculas de anticorpo na referida composição se ligam ao dímero de CD73 para formar o referido complexo.

125. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 124, caracterizada pelo fato de que cada monômero de CD73 consiste na sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

126. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 119, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo se liga a uma conformação fechada cataliticamente ativa de CD73 humano com afinidade inferior, por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou 99% afinidade inferior, do que quando a molécula de anticorpo se liga a uma conformação aberta cataliticamente inativa de CD73 humano.

127. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 119, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo impede ou reduz a conversão de CD73 humano de uma conformação aberta cataliticamente inativa em uma conformação fechada cataliticamente ativa, por exemplo, reduz a conversão por pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes ou 100 vezes em comparação com a conversão na ausência da molécula de anticorpo.

128. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de que compete pela ligação ao CD73 humano com a molécula de anticorpo ou composição, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 127.

129. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de que se liga ao mesmo epítopo que, substancialmente o mesmo epítopo que, um epítopo que se sobrepões a, ou um epítopo que substancialmente se sobrepõe ao epítopo da molécula de anticorpo ou composição, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 128.

130. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a molécula de anticorpo ou composição, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 129 e um estabilizador, excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

131. Ácido nucleico, caracterizado pelo fato de que codifica a região variável de cadeia pesada ou leve de anticorpo da molécula de anticorpo, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, 34 a 74, 80 a 120, ou 126 a 129.

132. Ácido nucleico, caracterizado pelo fato de que codifica uma região variável de cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, ou 169, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, ou 169.

133. Ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 132, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico codifica uma cadeia pesada, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, ou 13, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, ou 13.

134. Ácido nucleico, caracterizado pelo fato de que codifica uma região variável de cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 56, 144, 22 ou 170.

135. Ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 134, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico codifica uma cadeia leve, em que o ácido nucleico compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 58 ou 24, ou uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, ou 99% identidade de sequência com SEQ ID NO: 58 ou 24.

136. Vetor de expressão, caracterizado pelo fato de que compreende o ácido nucleico, como definido em qualquer uma das reivindicações 131 a 135.

137. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucleico, como definido em qualquer uma das reivindicações 131 a 135 ou o vetor de expressão, como definido na reivindicação 136.

138. Método para produzir uma molécula de anticorpo, caracterizado pelo fato de que o método compreende cultivar a célula hospedeira, como definida na reivindicação 137, sob condições adequadas para expressão de gene.

139. Método para estimular uma resposta imune em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao indivíduo a molécula de anticorpo, composição ou composição farmacêutica, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 130, em uma quantidade eficaz para estimular a resposta imune.

140. Método para tratar câncer em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao indivíduo

a molécula de anticorpo, composição ou composição farmacêutica, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 130, em uma quantidade eficaz para tratar o câncer.

141. Método, de acordo com a reivindicação 140, caracterizado pelo fato de que o câncer é escolhido a partir de câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena), câncer de pâncreas (por exemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), câncer de mama (por exemplo, câncer de mama negativo triplo), melanoma, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de cabeça e pescoço escamoso), câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal estável de microssatélite (MSS)), câncer do ovário ou câncer renal (por exemplo, carcinoma celular renal).

142. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a141, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada a uma dose de cerca de 100 mg a 1.600 mg, cerca de 100 mg a 1.400 mg, cerca de 100 mg a 1.200 mg, cerca de 100 mg a 1.000 mg, cerca de 100 mg a 800 mg, cerca de 100 mg a 600 mg, cerca de 100 mg a 400 mg, cerca de 100 mg a 200 mg ou cerca de 100 mg, cerca de 180 mg ou cerca de 200 mg, uma vez a cada duas semanas (Q2W), opcionalmente em que a molécula de anticorpo é administrada a uma dose de pelo menos cerca de 180 mg Q2W.

143. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a141, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 500 mg, cerca de 500 mg a 1.000 mg, cerca de 1.000 mg a 1.500 mg, cerca de 1.500 mg a 2.000 mg, cerca de 2.000 mg a 2.500 mg, cerca de 2.500 mg a 3.000 mg, cerca de 3.000 mg a 3.500 mg ou cerca de 3.500 mg a 4.000 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 6 mg, cerca de 20 mg, cerca de 60 mg, cerca de 200 mg, cerca de 600 mg, cerca de 1.200 mg, cerca de

2.400 mg, cerca de 3.000 mg ou cerca de 3.600 mg, por exemplo, uma vez por semana (QW), uma vez a cada duas semanas (Q2W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, Q2W.

144. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 143, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada de modo intravenoso.

145. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a144, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um segundo procedimento ou agente terapêutico.

146. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que o segundo procedimento ou agente terapêutico é escolhido a partir de um ou mais dentre quimioterapia, uma terapia anticâncer alvejada, um fármaco oncolítico, um agente citotóxico, uma terapia com base imunológica, uma citocina, procedimento cirúrgico, um procedimento de radiação, um ativador de uma molécula coestimulante, um inibidor de uma molécula inibidora, uma vacina ou uma terapia celular.

147. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que o segundo agente terapêutico é escolhido a partir de um ou mais dentre: 1) um inibidor de quinase de proteína C (PKC); 2) um inibidor de proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) um inibidor de uma 3-quinase de fosfoinositídeo (PI3K) e/ou alvo de rapamicina (mTOR); 4) um inibidor de citocromo P450 (*por exemplo,* um inibidor de CYP17 ou um inibidor de 17alfa-hidroxilase/C17-20 liase); 5) um agente quelante de ferro; 6) um inibidor de aromatase; 7) um inibidor de p53, *por exemplo,* um inibidor de uma interação de p53/Mdm2; 8) um indutor de apoptose; 9) um inibidor de angiogênese; 10) um inibidor de aldosterona sintase; 11) um inibidor de receptor suavizado (SMO); 12) um inibidor de receptor de prolactina (PRLR); 13)

um inibidor de sinalização de Wnt; 14) um inibidor de CDK4/6; 15) um inibidor de receptor de fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGFR2)/receptor de fator de crescimento de fibroblasto 4 (FGFR4); 16) um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF); 17) um inibidor de um ou mais dentre c-KIT, liberação de histamina, FIt3 (*por exemplo,* FLK2/STK1) ou PKC; 18) um inibidor de um ou mais dentre VEGFR-2 (*por exemplo,* FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT ou Raf quinase C; 19) um inibidor de agonista de somatostatina e/ou uma liberação de hormônio de crescimento; 20) um inibidor de quinase de linfoma anaplásica (ALK); 21) um inibidor de receptor de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) um inibidor de P-glicoproteína 1; 23) um inibidor de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR); 24) um inibidor de BCR-ABL quinase; 25) um inibidor de FGFR; 26) um inibidor de CYP11B2; 27) um inibidor de HDM2, *por exemplo,* um inibidor da interação de HDM2-p53; 28) um inibidor de uma tirosina quinase; 29) um inibidor de c-MET; 30) um inibidor de JAK; 31) um inibidor de DAC; 32) um inibidor de 11β-hidroxilase; 33) um inibidor de IAP; 34) um inibidor de PIM quinase; 35) um inibidor de Porcupine; 36) um inibidor de BRAF, *por exemplo,* BRAF V600E ou BRAF de tipo selvagem; 37) um inibidor de HER3; 38) um inibidor de MEK; ou 39) um inibidor de uma lipídio quinase.

148. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de PD-1, opcionalmente em que o inibidor de PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em PDR001, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Pidilizumabe, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 e AMP-224, opcionalmente em que:

o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1, em que a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 250 mg a 350 mg,

cerca de 350 mg a 450 mg ou cerca de 450 mg a 550 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg ou cerca de 400 mg, por exemplo, uma vez a cada três semanas (Q3W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg Q3W ou a uma dose de cerca de 400 mg Q4W, opcionalmente em que:

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, ou

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W.

149. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um antagonista de A2AR de adenosina, opcionalmente em que:

(i) o antagonista de A2AR de adenosina é selecionado a partir do grupo que consiste em PBF509, CPI444, AZD4635, Vipadenante, GBV-2034 e AB928; ou

(ii) o antagonista de A2AR de adenosina é selecionado a partir do grupo que consiste em 5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina; (S)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina; (R)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ou racemato dos mesmos; 7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)metil) piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina; e 6-(2-cloro-

6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina, opcionalmente em que:

o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, cerca de 60 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 140 mg, cerca de 140 mg a 180 mg, cerca de 180 mg a 220 mg, cerca de 220 mg a 260 mg, cerca de 260 mg a 300 mg, cerca de 300 mg a 340 mg, cerca de 340 mg a 380 mg, cerca de 380 mg a 480 mg, cerca de 480 mg a 580 mg ou cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 40 mg, cerca de 80 mg, cerca de 160 mg, cerca de 320 mg, cerca de 480 mg ou cerca de 620 mg, por exemplo, uma vez por dia (QD), duas vezes por dia (BID) ou três vezes por dia (TID), por exemplo, BID, opcionalmente em que:

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500

mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1.000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a

2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID, ou

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a

4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID.

150. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de PD-1 e um antagonista de A2AR de adenosina, opcionalmente em que:

o inibidor de PD-1 é uma molécula de anticorpo anti-PD-1, em que a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 250 mg a 350 mg, cerca de 350 mg a 450 mg ou cerca de 450 mg a 550 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg ou cerca de 400 mg, por exemplo, uma vez a cada três semanas (Q3W) ou uma vez a cada quatro semanas (Q4W), por exemplo, a uma dose de cerca de 300 mg Q3W ou a uma dose de cerca de 400 mg Q4W, opcionalmente em que:

o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, cerca de 60 mg a 100 mg, cerca de 100 mg a 140 mg, cerca de 140 mg a 180 mg, cerca de 180 mg a 220 mg, cerca de 220 mg a 260 mg, cerca de 260 mg a 300 mg, cerca de 300 mg a 340 mg ou cerca de 340 mg a 380 mg, por exemplo, a uma dose de cerca de 40 mg, cerca de 80 mg, cerca de 160 mg ou cerca de 320 mg, por exemplo, uma vez por dia (QD), duas vezes por dia (BID) ou três vezes por dia (TID), por exemplo, BID, opcionalmente em que:

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 20 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma

dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 5 mg a 100 mg, por exemplo, 60 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 20 mg a 60 mg, por exemplo, 40 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 60 mg a 100 mg, por exemplo, 80 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 100 mg a 500 mg, por exemplo, 200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 500 mg a 1000 mg, por exemplo, 600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 1000 mg a 1500 mg, por exemplo, 1200 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 140 mg a 180 mg, por exemplo, 160 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo

oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 2000 mg a 2500 mg, por exemplo, 2400 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3000 mg a 3500 mg, por exemplo, 3000 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose

de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 300 mg a 340 mg, por exemplo, 320 mg, BID,

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 480 mg a 580 mg, por exemplo, 480 mg, BID, ou

a molécula de anticorpo anti-CD73 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 3500 mg a 4000 mg, por exemplo, 3600 mg, Q2W, a molécula de anticorpo anti-PD-1 é administrada, por exemplo, de modo intravenoso, a uma dose de cerca de 350 mg a 450 mg, por exemplo, 400 mg, Q4W, e o antagonista de A2AR de adenosina é administrado, por exemplo, de modo oral, a uma dose de cerca de 580 mg a 680 mg, por exemplo, 620 mg, BID.

151. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em

combinação com um inibidor de PD-L1, opcionalmente em que o inibidor de PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em FAZ053, Atezolizumabe, Avelumabe, Durvalumabe e BMS-936559.

152. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de PD-L1 e um antagonista de A2AR de adenosina.

153. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada em combinação com:

(i) um inibidor de CTLA-4, opcionalmente em que o inibidor de CTLA-4 é Ipilimumabe ou Tremelimumabe;

(ii) um inibidor de TIM-3, opcionalmente em que o inibidor de TIM-3 é selecionado a partir do grupo que consiste em MGB453, TSR-022 e LY3321367;

(iii) um inibidor de LAG-3, opcionalmente em que o inibidor de LAG-3 é selecionado a partir do grupo que consiste em LAG525, BMS-986016, TSR-033, MK-4280 e REGN3767;

(iv) um agonista de GITR, opcionalmente em que o agonista de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste em GWN323, BMS-986156, MK-4166, MK-1248, TRX518, INCAGN1876, AMG 228 e INBRX-110;

(v) uma molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3, opcionalmente em que a molécula de anticorpo multiespecífico anti-CD3 é uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD123 (por exemplo, XENP14045), ou uma molécula de anticorpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 (por exemplo, XENP13676);

(vi) uma molécula de citocina, opcionalmente em que a molécula de citocina é IL-15 complexada com uma forma solúvel de receptor de IL-15 alfa (IL-15Ra);

(vii) um agonista de STING;

(viii) um inibidor de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF), opcionalmente em que o inibidor de M-CSF é MCS110;

(ix) um inibidor de CSF-1R, opcionalmente em que o inibidor de CSF-1R é BLZ945;

(x) um inibidor de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) e/ou triptofano 2,3-dioxigenase (TDO);

(xi) a inibidor de TGF-β;

(xii) uma vacina oncolítica;

(xiii) uma terapia de célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR), opcionalmente em que a terapia de célula T CAR é CTL019; ou

(xiv) um composto divulgado na Tabela 18.

154. Método para detectar CD73 em uma amostra biológica ou em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende (i) colocar a amostra ou o indivíduo (e, opcionalmente, uma amostra ou indivíduo de referência) em contato com a molécula de anticorpo ou composição, como definidas com qualquer uma das reivindicações 1 a 94 sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo ou composição e CD73 ocorra, e (ii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo ou composição e a amostra ou o indivíduo (e, opcionalmente, a amostra ou indivíduo de referência).

RESUMO

Patente de invenção**: "MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA CD73 E USOS DAS MESMAS".**

A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpo que se ligam a CD73. As moléculas de anticorpo anti-CD73 podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar o câncer.