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

(21) BR 112020024249-7 A2

(22) Data do Depósito: 31/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 02/03/2021

(54) Título: ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO, COMPOSIÇÃO DE VETOR DE EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T GAMA DELTA DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS TH1 DE UM PACIENTE, PARA DIMINUIR OU ELIMINAR O NÚMERO DE CÉLULAS E/OU A ATIVIDADE DE PELO MENOS UMA DAS CÉLULAS T REGULADORAS EM UM PACIENTE, PARA AUMENTAR A PRODUÇÃO DE INTERFERON-GAMA E/OU A SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM UM PACIENTE E PARA TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM PACIENTE, ANTICORPO ANTI-PVRIG, ANTICORPO ANTI-TIGIT, (...).

(51) Int. Cl.: C07K 16/28; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2018 US 62/679,703; 30/11/2018 US 62/773,586.

(71) Depositante(es): COMPUGEN LTD..

(72) Inventor(es): ANDREW W. DRAKE; SANDEEP KUMAR; SAYANTAN MITRA; ADAM SALLES; SARAH WHELAN; ARUN KASHYAP; KEITH AKAMA; NEHA YEVALEKAR; CARLOS FABRICIO SANTAMARIA.

(86) Pedido PCT: PCT US2019035062 de 31/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/232484 de 05/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 27/11/2020

(57) Resumo: ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO, COMPOSIÇÃO DE VETOR DE EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTIPVRIG/ANTI-TIGIT, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T GDELTA DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS TH1 DE UM PACIENTE, PARA DIMINUIR OU ELIMINAR O NÚMERO DE CÉLULAS E/OU A ATIVIDADE DE PELO MENOS UMA DAS CÉLULAS T REGULADORAS EM UM PACIENTE, PARA AUMENTAR A PRODUÇÃO DE INTERFERON-? E/OU A SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM UM PACIENTE E PARA TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM PACIENTE, ANTICORPO ANTI-PVRIG, ANTICORPO ANTI-TIGIT, E, VETOR DE EXPRESSÃO. Trata-se de anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e anti-PVRIG/anti-TIGIT, bem como de composições e métodos de uso dos anticorpos para o tratamento de câncer.

Comprimento total de WT de PVRIG Humano

Sequência de PVRIG Humano que começa a partir da posição 21 – metionina alternativa (comprimento parcial)

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPER GIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL AGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 1)

Sequência de PVRIG Humano que começa a partir da posição 1 metionina (comprimento parcial)

MRTEAQVPALQPPEPGLEGAMGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVS WGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLP PSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 2)

PVRIG de proteína de transmembrana de comprimento total [Homo sapiens]

Sequência de Referência de NCBI: NP_076975

1 mrteaqvpal qppepglega mghrtlvlpw vllltlcvtag tpevwvqvrm eatelssfti

61 rcgflgsgsi slvtvswggp ngaggttlav lhpergirqw aparqarwet qssislilegs

121 seasspcant tfcckfasfp egsweacgsl ppssdpglsa pptpapilra dlagilgvsg

181 vllfgcvyll hllrrhkhrp aprlqpsrts pqaprarawa psqaggaalh vpvatintsc

241 rpatidtahp hggpswwasl pthaahrpqp paawastpip argsfvsven glyagagerp

301 phtepeltlf pdpgprame eplevc

(SEQ ID NO: 3)

ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO, COMPOSIÇÃO DE VETOR DE EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T ΓΔ DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS TH1 DE UM PACIENTE, PARA DIMINUIR OU ELIMINAR O NÚMERO DE CÉLULAS E/OU A ATIVIDADE DE PELO MENOS UMA DAS CÉLULAS T REGULADORAS EM UM PACIENTE, PARA AUMENTAR A PRODUÇÃO DE INTERFERON-Ɣ E/OU A SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM UM PACIENTE E PARA TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM PACIENTE, ANTICORPO ANTI-PVRIG, ANTICORPO ANTI-TIGIT, E, VETOR DE EXPRESSÃO

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade aos Pedidos de Patente Provisórios nº U.S. 62/679.703, depositado em 1 de junho de 2018 e U.S. 62/773.586, depositado em 30 de novembro de 2018, que são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[002] O presente pedido contém uma listagem de sequências que foi submetida eletronicamente no formato ASCII e é incorporada a título de referência em sua totalidade. A cópia ASCII, criada em 29 de maio de 2019, tem o nome 114386-5011-WO_SL.txt e tem 2.631.244 bytes.

I. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Células T virgens precisam receber dois sinais independentes das células que apresentam antígenos (APC) para serem ativadas de modo produtivo. O primeiro, o Sinal 1, é específico de antígeno e ocorre quando os

receptores de antígeno da célula T encontram o complexo antígeno-MHC apropriado na APC. O destino da resposta imunológica é determinado por um segundo sinal independente de antígeno (Sinal 2) que é entregue através de uma molécula coestimuladora de célula T que se acopla ao ligante expresso por APC. Esse segundo sinal pode ser ou estimulador (coestimulação positiva) ou inibidor (coestimulação negativa ou coinibição). Na ausência de um sinal coestimulador, ou na presença de um sinal coinibidor, a ativação de células T é prejudicada ou abortada, o que pode ocasionar um estado de não resposta específica a antígeno (conhecido como anergia de célula T) ou pode resultar em morte apoptótica de célula T.

[004] Os pares de moléculas coestimuladoras geralmente consistem em ligantes expressos em APCs e seus receptores cognatos expressos em células T. Os pares de protótipos ligante/receptor de moléculas coestimuladoras são B7/CD28 e CD40/CD40L. A família B7 consiste em ligantes de proteína de superfície celular estruturalmente relacionados, que podem fornecer entrada estimuladora ou inibidora a uma resposta imune. Os membros da família B7 estão estruturalmente relacionados ao domínio extracelular que contém pelo menos um domínio de imunoglobulina variável ou constante.

[005] Tanto os sinais coestimuladores positivos quanto os negativos exercem funções cruciais na regulação das respostas imunológicas mediadas por células, e as moléculas que mediam esses sinais provaram ser alvos eficazes para a imunomodulação. Com base nesse conhecimento, várias abordagens terapêuticas que envolvem o alvejamento de moléculas coestimuladoras foram desenvolvidas e são úteis para a prevenção e tratamento do câncer ativando-se ou prevenindo-se a interrupção de respostas imunológicas em pacientes com câncer e para prevenção e tratamento contra doenças autoimunes e doenças inflamatórias, assim como rejeição de transplantes halogênicos, cada uma por meio da interrupção de respostas

imunológicas descontroladas, ou por meio de indução de “sinal interrompido” por coestimulação negativa (ou coinibição) em indivíduos com essas afecções patológicas.

[006] A manipulação dos sinais entregues pelos ligantes B7 mostrou potencial no tratamento contra autoimunidade, doenças inflamatórias e rejeição de transplante. As estratégias terapêuticas incluem o bloqueio da coestimulação com o uso de anticorpos monoclonais para o ligante ou para o receptor de um par coestimulador ou com o uso de proteínas de fusão solúveis compostas do receptor coestimulador que pode ligar e bloquear o seu ligante apropriado. Outra abordagem é a indução de coinibição com o uso de proteína de fusão solúvel de um ligante inibidor. Essas abordagens se baseiam, pelo menos parcialmente, na eventual deleção de células T auto- ou halorreativas (que são responsáveis pelos processos patogênicos em doenças autoimunes ou transplante, respectivamente), supostamente devido ao fato de que, na ausência de coestimulação (que induz os genes de sobrevivência celular), as células T se tornam altamente suscetíveis à indução de apoptose. Desse modo, os agentes inovadores com capacidade para modular sinais coestimuladores, sem comprometer a capacidade do sistema imunológico para se defender contra patógenos, são altamente vantajosos para o tratamento e prevenção de tais afecções patológicas.

[007] As vias coestimuladoras exercem uma função importante no desenvolvimento do tumor. De modo surpreendente, os tumores demonstraram escapar da destruição imune impedindo-se a ativação de células T através da inibição de fatores coestimuladores nas famílias B7-CD28 e TNF, assim como atraindo-se células T reguladoras que inibem as respostas de células T antitumorais (consulte Wang (2006), “Immune Suppression by Tumor Specific $CD4^+$ Regulatory T cells in Cancer”, *Semin. Cancer. Biol*. 16:73 a 79; Greenwald, et al. (2005), “The B7 Family Revisited”, *Ann. Rev. Immunol*. 23:515 a 548; Watts (2005), “TNF/TNFR

Family Members in Co-stimulation of T Cell Responses", *Ann. Rev. Immunol*. 23:23 a 68; Sadum, et al., (2007) "Immune Signatures of Murine and Human Cancers Reveal Unique Mechanisms of Tumor Escape and New Targets for Cancer Immunotherapy", *Clin. Canc. Res.* 13(13): 4.016 a 4.025). Essas moléculas coestimuladoras expressas em tumor se tornaram biomarcadores de câncer interessantes e podem servir como antígenos associados a tumores (TAAs). Além disso, foram identificadas vias de coestimulação, como pontos de controle imunológico, que atenuam as respostas imunológicas dependentes das células T, tanto no nível da iniciação quanto na função efetora nas metástases tumorais.

[008] Durante a última década, agonistas e/ou antagonistas de várias proteínas coestimuladoras foram desenvolvidos para o tratamento contra doenças autoimunes, rejeição de enxertos, alergia e câncer. Por exemplo, a CTLA4-Ig (Abatacept, Orencia®) é aprovada para o tratamento contra AR, CTLA4-Ig mutante (Belatacept, Nulojix®) para prevenção da rejeição aguda do transplante renal e pelo anticorpo anti-CTLA4 (Ipilimumab, Yervoy®), recentemente aprovado para o tratamento do melanoma. Outros reguladores de coestimulação foram aprovados, como os anticorpos anti-PD-1 disponíveis junto à Merck (Keytruda®) e BMS (Opdivo®), foram aprovados para tratamentos contra o câncer e também estão sendo testados para infecções virais.

[009] No entanto, embora a monoterapia com anticorpos inibidores de anti-via de sinalização tenham se mostrado promissores, uma série de estudos (Ahmadzadeh et al., Blood 114:1.537 (2009), Matsuzaki et al., PNAS 107(17):7.875 a 7.880 (2010), Fourcade et al., Cancer Res. 72(4):887 a 896 (2012) e Gros et al., J. Clinical Invest. 124(5):2.246 (2014)), que examinam linfócitos que se infiltram no tumor (TILs), mostraram que os TILs normalmente expressam múltiplos receptores de via de sinalização. Além disso, é provável que os TILs que expressam múltiplas vias de sinalização

sejam, de fato, os mais reativos a tumores. Em contrapartida, as células T reativas não tumorais na periferia estão mais propensas a expressar uma única via de sinalização. O bloqueio da via de sinalização com anticorpos monoespecíficos de comprimento total está propenso a ser não discriminatório em relação à desrepressão de TILs reativos a tumor versus células T de expressão única de antígeno autorreativo, cuja contribuição para toxicidades autoimunes é suposta.

[0010] Um alvo de interesse é PVRIG. PVRIG, também denominada Proteína que Contém Domínio de Imunoglobulina Relacionada a Receptores de Poliovírus, Q6DKI7 ou C7orf15, é uma proteína do domínio transmembranar com 326 aminoácidos de comprimento, com um peptídeo de sinal (que varia do aminoácido 1 ao 40), um domínio extracelular (que varia do aminoácido 41 ao 171), um domínio transmembranar (que varia do aminoácido 172 ao 190) e um domínio citoplasmático (que varia do aminoácido 191 ao 326). A PVRIG se liga à proteína 2 relacionada ao receptor de poliovírus (PVLR2, também denominada de nectina-2, CD112 ou mediador de entrada de herpesvírus B, (HVEB) uma glicoproteína da membrana plasmática humana), o parceiro de ligação de PVRIG.

[0011] Outro alvo de interesse é TIGIT. O TIGIT é um receptor coinibidor que é altamente expresso em células T CD4+ reguladoras e efetoras (Treg), células T CD8+ efetoras e células NK. O TIGIT demonstrou atenuar a resposta imunológica por (1) sinalização direta, (2) induzir a sinalização do ligante e (3) competição e interrupção da sinalização pelo receptor coestimulador CD226 (também denominado de DNAM-1). A sinalização de TIGIT tem sido a mais bem estudada nas células NK, em que se demonstrou que o envolvimento com o ligante cognato do mesmo, o receptor do poliovírus (PVR, também denominado de CD155), suprime diretamente a citotoxicidade das células NK através do seu domínio citoplasmático ITIM. O knockout do gene TIGIT ou o bloqueio de anticorpos

da interação TIGIT/PVR demonstrou aumentar a morte de células NK *in vitro*, assim como exacerbar doenças autoimunes in vivo. Além de seus efeitos diretos sobre as células T e NK, o TIGIT pode induzir a sinalização mediada por PVR em células dendríticas ou tumorais, causando o aumento da produção de citocinas antiinflamatórias, como IL10. Em células T, o TIGIT também pode inibir respostas de linfócitos interrompendo-se a homodimerização do receptor coestimulador CD226 e competindo-se com o mesmo pela ligação a PVR.

[0012] O TIGIT é altamente expresso em linfócitos, incluindo Linfócitos Infiltrantes Tumorais (TILs) e Tregs que se infiltram em diferentes tipos de tumores. A PVR também é amplamente expressa em tumores, o que sugere que o eixo geométrico de sinalização TIGIT-PVR pode ser um mecanismo de escape imunológico dominante para o câncer. A saber, a expressão de TIGIT está fortemente correlacionada à expressão de outro importante receptor coinibidor, o PD1. TIGIT e PD1 são coexpressos nos TILs de inúmeros tumores humanos e de camundongos. Ao contrário de TIGIT e CTLA4, a inibição de PD1 das respostas de células T não envolve competição pela ligação ao ligante com um receptor coestimulador.

[0013] Consequentemente, os anticorpos biespecíficos PVRIG/TIGIT, com capacidade de atingir ambas as vias, são um alvo atraente para a terapia com um único anticorpo. Tais anticorpos permitirão o alvejamento de múltiplos receptores de via de sinalização e fornecerão importância terapêutica no tratamento contra o câncer. Também são fornecidos anticorpos anti-PVRIG e anti-TIGIT para uso como descrito no presente documento.

II. BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0014] Consequentemente, a presente invenção fornece um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que se liga monovalentemente a um PVRIG humano e se liga monovalentemente a TIGIT para uso na ativação de células T para o tratamento de câncer.

[0015] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que se liga monovalentemente a um PVRIG humano e se liga monovalentemente a TIGIT para uso na ativação de células T e/ou células NK para o tratamento de câncer.

[0016] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende:

i. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

ii. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG;

em que o anticorpo anti-PVRIG é selecionado a partir do grupo que consiste em CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050 e CHA.7.518; e

a) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

[0017] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-

PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende:

i. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

ii. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o anticorpo anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7 e CHA.9.541.8.

[0018] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende:

i. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

ii. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG

em que o anticorpo anti-PVRIG é selecionado do grupo que

consiste em CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518 humanizado, CHA.7.524 humanizado, CHA.7.530 humanizado, CHA.7.538_1 humanizado, CHA.7.538_2 humanizado, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 e CPA.7.050CHA.7.518; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende:

i. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

ii. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o anticorpo anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7 e CHA.9.541.8.

[0019] Em algumas modalidades, a primeira porção de ligação ao antígeno compreende:

i. uma primeira cadeia pesada que compreende VH-CH1-dobradiça-CH2-CH3; e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende VL-CL, em que CL é o domínio constante de um anticorpo kappa ou lambda.

[0020] Em algumas modalidades, o primeiro CH3 de cadeia pesada compreende as substituições de aminoácidos S354C, E356D, M358L e T366W.

[0021] Em algumas modalidades, o CL é kappa.

[0022] Em algumas modalidades, a segunda porção de ligação ao antígeno compreende:

i. uma segunda cadeia pesada que compreende HC-CL-dobradiça-CH2-CH3, em que o CL é kappa ou lambda; e

ii. uma segunda cadeia leve que compreende VL-CH1.

[0023] Em algumas modalidades, o segundo CH3 de cadeia pesada compreende as substituições de aminoácidos Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A e Y407V.

[0024] Em algumas modalidades, o CL é lambda.

[0025] Em algumas modalidades, o CL é kappa.

[0026] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno TIGIT que compreende:

i. uma segunda região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE

WVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO:1.634); e

ii. uma segunda região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKL
LIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIG
RVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO:1.639).

[0027] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno TIGIT que compreende:

i. uma segunda região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.547.18 VH (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLE
WVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1.664); e

ii. uma segunda região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1.668).

[0028] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.1 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL
EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1.539); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLI
YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY
TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1.544); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

[0029] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL
EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI
YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY
TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3.180); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

[0030] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que

compreende CHA.7.518.1 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1.539); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1.544); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-TIGIT que compreende

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO:1.634); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1.639).

[0031] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA

VYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3.180); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-TIGIT que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO:1.634); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO:1.639).

[0032] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 1.539); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLI

YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1.544); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-TIGIT que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLE WVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 1.664); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1.668).

[0033] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3.180); e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-TIGIT que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.664); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1.668).

[0034] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT é um anticorpo humanizado.

[0035] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição que compreende um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento.

[0036] Uma composição de ácido nucleico que compreende:

a) um primeiro ácido nucleico que codifica uma primeira cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada, como descrito no presente documento;

b) um segundo ácido nucleico que codifica uma primeira cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve, como descrito no presente documento;

c) um terceiro ácido nucleico que codifica uma segunda cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada, como descrito no presente documento; e

d) um quarto ácido nucleico que codifica uma segunda cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve, como descrito no presente documento.

[0037] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma

composição de vetor de expressão que compreende:

a) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro ácido nucleico, como descrito no presente documento;

b) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico, como descrito no presente documento;

c) um terceiro vetor de expressão que compreende o terceiro ácido nucleico, como descrito no presente documento; e

d) um quarto vetor de expressão que compreende o quarto ácido nucleico, como descrito no presente documento.

[0038] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de vetor de expressão que compreende:

a) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro e o segundo ácidos nucleicos, como descrito no presente documento; e

b) um segundo vetor de expressão que compreende o terceiro e o quarto ácidos nucleicos, como descrito no presente documento.

[0039] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma célula hospedeira que compreende a composição do vetor de expressão, como descrito no presente documento.

[0040] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de produção de um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende:

a) cultivar a célula hospedeira, como descrito no presente documento, sob condições em que o anticorpo é expresso; e

b) recuperar o anticorpo.

[0041] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T de um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células T do paciente é ativado.

[0042] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

[0043] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células NK de um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células NK do paciente é ativado.

[0044] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T γδ de um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células T γδ do paciente é ativado.

[0045] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células Th1 de um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células Th1 do paciente é ativado.

[0046] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0047] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou secreção de citocinas pró-inflamatórias em um paciente, que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente

documento, ao paciente.

[0048] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG/anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0049] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS).

[0050] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[0051] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende uma porção de ligação ao antígeno anti-PVRIG que compreende:

i. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que

compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

ii. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG;

em que a porção de ligação ao antígeno anti-PVRIG é selecionada a partir do grupo que consiste em CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.518.1; CHA7.538.1.2 e CHA.7.518.4; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT, em que o domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT é de um anticorpo, conforme fornecido nas Figuras 24 e 41 e, em particular, nas Figuras 24A a 24EE.

[0052] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende:

a) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG, em que o domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG é de um anticorpo, conforme fornecido na Figura 35; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT que compreende:

i. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

ii. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8, e CHA.9.547.18.

[0053] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um anticorpo anti-PVRIG que compreende:

i) uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada que compreende o vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 da sequência a seguir:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179),

e

ii) uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve que compreende o vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 da sequência a seguir:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180).

[0054] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um

anticorpo anti-TIGIT que compreende:

i) uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada que compreende o vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 da sequência a seguir:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664),

e

ii) uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve que compreende o vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 da sequência a seguir:

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[0055] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PVRIG compreende:

a) uma cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINW VRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W** CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK; SEQ ID NO:3.175); e

uma cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY

CQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC; SEQ ID NO: 3.362).

[0056] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição que compreende um anticorpo anti-PVRIG, de acordo com o descrito no presente documento.

[0057] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de ácido nucleico que compreende:

i) um primeiro ácido nucleico que codifica uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada, como descrito no presente documento; e

ii) um segundo ácido nucleico que codifica uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve, como descrito no presente documento.

[0058] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição que compreende um anticorpo anti-TIGIT, como descrito no presente documento.

[0059] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de ácido nucleico que compreende:

i) um primeiro ácido nucleico que codifica uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada, como descrito no presente documento; e

ii) um segundo ácido nucleico que codifica uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve, como descrito no presente documento.

[0060] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de vetor de expressão que compreende:

i) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro ácido nucleico, como descrito no presente documento; e

ii) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico, como descrito no presente documento.

[0061] Um vetor de expressão que compreende:

i) o primeiro ácido nucleico, como descrito no presente documento; e

ii) o segundo ácido nucleico, como descrito no presente documento.

[0062] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de vetor de expressão que compreende:

i) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro ácido nucleico, como descrito no presente documento; e

ii) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico, como descrito no presente documento.

[0063] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um vetor de expressão que compreende:

i) o primeiro ácido nucleico, como descrito no presente documento; e

ii) o segundo ácido nucleico, como descrito no presente documento.

[0064] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma célula hospedeira que compreende o vetor de expressão ou composição de vetor, como descrito no presente documento.

[0065] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de produção de um anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT que compreende:

i) cultivar a célula hospedeira, como descrito no presente documento, sob condições em que o anticorpo é expresso; e

ii) recuperar o anticorpo.

[0066] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no

presente documento ao paciente, em que um subconjunto das células T do paciente é ativado.

[0067] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

[0068] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células NK de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células NK do paciente é ativado.

[0069] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T γδ de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células T γδ do paciente é ativado.

[0070] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células Th1 de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células Th1 do paciente é ativado.

[0071] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0072] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou secreção de citocina

pró-inflamatória em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0073] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0074] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS).

[0075] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[0076] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo

biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, de acordo com o descrito no presente documento.

[0077] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-PVRIG, como descrito no presente documento, e um anticorpo anti-PD-1.

[0078] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

[0079] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-TIGIT, como descrito no presente documento, e um anticorpo anti-PD-1.

[0080] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

[0081] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-TIGIT, como descrito no presente documento, e um anticorpo anti-PVRIG.

[0082] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT, como descrito no presente documento, um anticorpo anti-PVRIG e um anticorpo anti-PD-1.

[0083] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a

administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT, um anticorpo anti-PVRIG, como descrito no presente documento, e um anticorpo anti-PD-1.

[0084] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente que compreende a administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT, como descrito no presente documento, um anticorpo anti-PVRIG, como descrito no presente documento, e um anticorpo anti-PD-1.

[0085] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

[0086] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento ao paciente, em que um subconjunto das células T do paciente é ativado.

[0087] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

[0088] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células T γδ de um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células T γδ do paciente é ativado.

[0089] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de ativação de células Th1 de um paciente, que compreende a

administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente, em que um subconjunto das células Th1 do paciente é ativado.

[0090] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0091] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou secreção de citocinas pró-inflamatórias em um paciente, que compreende a administração de anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0092] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT, como descrito no presente documento, ao paciente.

[0093] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS).

[0094] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

III. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0095] A Figura 1 representa as sequências de PVRIG humana (que mostram dois pontos iniciais diferentes de metionina, bem como a sequência de comprimento total). O peptídeo de sinal é sublinhado, o ECD é sublinhado duas vezes. PVRIG, também denominada de Proteína que Contém o Domínio de Imunoglobulina Relacionada a Receptores de Poliovírus, Q6DKI7 ou C7orf15, se refere a sequências de aminoácidos e de ácidos nucleicos mostradas no identificador de acesso RefSeq NP_076975, mostrado na Figura 1.

[0096] A Figura 2 descreve a sequência da proteína 2 humana de Poliovírus relacionada ao receptor (PVLR2, também conhecida como nectin-2, CD112 ou mediador de entrada do herpesvírus B, (HVEB)), o parceiro de ligação de PVRIG. A PVLR2 é uma glicoproteína da membrana plasmática humana.

[0097] As Figuras 3A a 3C mostram as sequências de CDR para Fabs que foram determinadas para bloquear com sucesso a interação do PVRIG com sua contraparte PVRL2.

[0098] As Figuras 4A a 4AA mostram as sequências de aminoácidos dos domínios variáveis pesado e leve, as cadeias pesadas e leves de comprimento total e os CDRs pesados e leves variáveis para as sequências anti-PVRIG de CPA humanas enumeradas da invenção que se ligam a PVRIG e bloqueiam a ligação de PVRIG e PVLR2.

[0099] As Figuras 5A a 5H representam as sequências de aminoácidos

dos domínios pesados e leves variáveis, as cadeias pesadas e leves de comprimento total e as CDRs pesadas e leves variáveis para oito sequências de anti-PVRIG humana de CPA da invenção que se ligam a PVRIG e não bloqueiam a ligação de PVRIG e PVLR2.

[00100] As Figuras 6A a 6G representam os CDRs para todas as sequências de anticorpos anti-PVRIG de CPA que foram geradas e que se ligam a PVRIG, incluindo aquelas que não bloqueiam a ligação de PVRIG e PVLR2.

[00101] As Figuras 7A a 7AE representam as cadeias pesadas e leves variáveis, bem como as sequências vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de cada um dos anticorpos CHA enumerados da invenção, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550 e CHA.7.518.4 (os mesmos incluem as sequências leve e pesada variáveis a partir de sequências de camundongo (de Hibridomas).

[00102] As Figuras 8A a 8D representam as sequências vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de cada um dos anticorpos CPA enumerados da invenção, CPA.7.001 a CPA.7.050 são sequências humanas (de exibição de Fago).

[00103] As Figuras 9A a 9C representam as sequências de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humana.

[00104] A Figura 10 representa uma série de fragmentos de ECD de PVRIG humana.

[00105] As Figuras 11A a 11I representam uma comparação das sequências humanizadas de cinco anticorpos CHA.

[00106] As Figuras 12A a 12E representam uma comparação das sequências humanizadas de cinco anticorpos CHA.

[00107] A Figura 13 representa esquemas para combinar os anticorpos VH e VL CHA humanizados das Figuras 11A a 11I e Figuras 12A a 12E. As "chimVH" e "chimVL" são as sequências pesadas e leves variáveis de camundongo ligadas a um domínio constante de IgG humana.

[00108] As Figuras 14A a 14BX mostram uma série de sequências de PVRIG e outras sequências que encontram uso na invenção.

[00109] As Figuras 15A e 15B representam as cadeias pesada e leve variáveis, bem como as sequências de VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, vlCDR1, vlCDR2 e VLCDR3 de cada um dos anticorpos CHA enumerados da invenção, CHA.7.518.1.H4(S241P), e CHA.7.538.1.2.H4(S241P).

[00110] As Figuras 16A a 16E representam quatro sequências humanizadas para cada um dos CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530, CHA.7.538_1 e CHA.7.538_2. Todos os anticorpos humanizados compreendem a substituição H4 (S241P). Observe que a cadeia leve para CHA.7.538_2 é igual para CHA.7.538_1. O "H1" de cada um é uma "troca de CDR" sem mudanças no framework humano. Sequências subsequentes alteram as mudanças do framework mostradas em uma fonte maior em negrito. As sequências de CDR estão marcadas em negrito. As definições de CDR são AbM do site da web www.bioinf.org.uk/abs/. Linhagem germinativa humana e as sequências de junção de IMGT® do Sistema Internacional de Informação ImMunoGeneTics® www.imgt.org (fundador e diretor: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, França). Numeração de resíduos mostrada como sequencial (seq) ou de acordo com Chothia no site da web www.bioinf.org.uk/abs/ (AbM). "b" denota uma cadeia lateral omitida; "p" denota parcialmente omitida; "i" denota cadeia lateral na interface entre os domínios VH e VL. As diferenças de sequência entre linhagens germinativas humana e de camundongo são indicadas por um asterisco (*). Mutações

potenciais adicionais em frameworks são indicadas abaixo da sequência. As mudanças potenciais nas sequências de CDR registadas abaixo de cada sequência de CDR, conforme observado na figura (# de substituições de desamidação: Q/S/A; as mesmas podem impedir a desamidação de asparagina (N). @ substituições de oxidação do triptofano: Y/F/H; as mesmas podem impedir a oxidação do triptofano; @ substituições de oxidação de metionina: L/F/A).

[00111] As Figuras 17A a 17C representam uma comparação das sequências humanizadas de três anticorpos: CHA.7.518, CHA.7.538.1 e CHA.7.538.2.

[00112] A Figura 18 representa esquemas para combinar os anticorpos humanizados VH e VL CHA. As “chimVH” e “chimVL” são as sequências pesadas e leves variáveis de camundongo ligadas a um domínio constante de IgG humana.

[00113] Figura 19. Alinhamento de sequência de ortólogos de PVRIG. Sequências alinhadas do domínio extracelular humano, cinomolgo, sagui e rhesus de PVRIG. As diferenças entre humanos e cinomolgos são destacadas em amarelo.

[00114] As Figuras 20A a 20D representam as sequências de aminoácidos e a sequência de ácidos nucleicos para a cadeia pesada variável (A e B, respectivamente) e as sequências de aminoácidos e a sequência de ácidos nucleicos para a cadeia leve variável (C e D, respectivamente) para AB-407 (BOJ-5G4-F4).

[00115] As Figuras 21A e 21B representam as sequências de aminoácidos dos domínios constantes de IgG1 humana (com algumas substituições de aminoácidos úteis), IgG2, IgG3, IgG4, IgG4 com uma variante da dobradiça que é particularmente útil na presente invenção e os domínios constantes das cadeias leves kappa e lambda.

[00116] A Figura 22 representa as sequências de TIGIT ECD de

macaco cinomolgo e de humano (denominado como cino) e das proteínas humanas PRV ECD.

[00117] As Figuras 23A a 23D representam as sequências de anticorpos anti-TIGIT. A menos quando indicado de outra maneira, as CDRs usam a numeração IMGT (incluindo os anticorpos da listagem de sequências).

[00118] As Figuras 24A a 24SSSS representam as sequências de vários anticorpos anti-TIGIT para uso nos anticorpos biespecíficos da presente invenção.

[00119] A Figura 25 representa um esquema de uma incorporação de anticorpo biespecífico exemplificativo que usa a Tecnologia CrossMab (MAbs. 2016 Ago-Set; 8(6):1.010 a 1.020) e tecnologia de empacotamento knobs in hole (Nat Biotechnol. 1998 Jul;16(7):677 a 681).

[00120] A Figura 26 fornece as sequências das cadeias pesada e leve para cada braço do anticorpo biespecífico CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086. Os domínios variáveis são mostrados em itálico. Os CDRs são coloridos em vermelho. As mutações nos domínios de Fc são mostradas em negrito e sublinhado.

[00121] A Figura 27 fornece os sensorgramas de SPR (linhas pretas) de (A) ligação de TIGIT humano ao anticorpo Biespecífico TIGIT-PVRIG capturado em duas superfícies independentes e de (B) ligação de PVRIG humano ao anticorpo Biespecífico TIGIT-PVRIG capturado em duas superfícies independentes. As linhas vermelhas em (A) e (B) são o ajuste global dos sensoresgramas a um modelo de ligação cinética 1:1 simples. A faixa de concentração de TIGIT foi de 362 pM a 88 nM e a faixa de concentração de PVRIG foi de 460 pM a 112 nM. Como não havia dados de queda de sinal de dissociação suficientes após 15 minutos com o antígeno TIGIT, o k_d foi arbitrariamente mantido constante em $1e^{-5}$ s^{-1} para o ajuste global. Ao manter kd constante para a interação TIGIT-biespecífica, o ka foi estimado como sendo $3,9e^6$ $M^{-1}s^{-1}$ com a razão k_d/k_a calculando-se K_D = 2,6

pM. As constantes de ligação para a interação de anticorpo Biespecífico PVRIG foram $k_a = 1{,}3e^6\ M^{-1}s^{-1}$, $k_d = 2{,}4e^{-4}\ s^{-1}$ e $K_D = 187$ pM.

[00122] A Figura 28 representa o ensaio de "sanduíche" de SPR que demonstra a ligação simultânea de TIGIT humano e PVRIG humano ao anticorpo biespecífico anti-TIGIT-PVRIG. O anticorpo biespecífico é primeiro injetado (A) no TIGIT humano imobilizado covalentemente no chip de biossensor. PVRIG humano é, então, injetado (B) no anticorpo biespecífico ligado a TIGIT.

[00123] A Figura 29 representa a caracterização de células T $CD8^+$ específicas para pp65. A) PBMCs foram ativados com peptídeo $pp65_{(495\ a\ 503)}$, IL-2 e IL-7 por 11 dias. A citometria de fluxo foi realizada para avaliar a porcentagem de células T reativas pp65 e a expressão de PVRIG, TIGIT e PD-1. A hierarquia de comutação representativa de 1 doador e coloração de tetrâmero representativa de dois doadores são mostradas. Da esquerda para a direita, os linfócitos foram comutados por dispersão direta (FSC)/dispersão lateral (SSC) (canto superior esquerdo) e células positivas $CD3^+$ $CD8^+$ vivas. Dentro da população de $CD3^+$ $CD8^+$ positiva, a porcentagem de células que se ligam ao tetrâmero HLA-A201 pp65 é determinada e os dados de 2 doadores são mostrados. B. A expressão de PVRIG, TIGIT e PD-1 nas células T reativas pp65 foram avaliadas por citometria de fluxo. O número no canto superior direito indica o MFIr do alvo de interesse em relação ao controle de isotipo.

[00124] A Figura 30 representa o efeito do bloqueio inibitório do receptor em células T CD8 reativas pp65 de CMV em co-cultura com a linhagem celular de câncer Mel-624 pp65. Células T reativas de CMV pp65 para 2 doadores, Doador 4 (A) e Doador 72 (B) foram co-cultivadas com uma linhagem celular tumoral Mel-624 modificada que expressa ectopicamente pp65 na presença de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 ou sozinho ou em combinação, CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb ou um controle

de isotipo de IgG humana por 18 horas. Os meios condicionados foram testados quanto à secreção de citocina. Os números acima das barras indicam a % de mudança em relação ao controle do isotipo. Os gráficos de barras mostram o desvio padrão médio $\pm$ para IFN-γ (N=2).

[00125] A Figura 31 fornece titulação dependente da dose do bloqueio do receptor inibitório em células T CD8 reativas pp65 de CMV em co-cultura com a linhagem celular de câncer Mel-624 pp65. Células T reativas de CMV pp65 para 2 doadores, Doador 4 (A) e Doador 72 (B) foram co-cultivadas com uma linhagem celular tumoral Mel-624 modificada que expressa ectopicamente pp65 na presença de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 ou sozinho ou em combinação, CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb ou um controle de isotipo de IgG humana por 18 horas. Uma série de diluições de 4 dobras de 10 pontos com início em 20 μg/ml foi usada para cada anticorpo. Os meios condicionados foram testados quanto à secreção de citocina. Os valores de EC_{50} (nM) para o bloqueio combinado com o uso de CHA.7.518.1.H4(S241P) e CPA.9.086 e para os tratamentos com anticorpos biespecíficos são relatados. Dados representativos (N=2).

[00126] A Figura 32 fornece uma visão geral das estratégias de heterodimerização de Fc para uso na geração de anticorpos biespecíficos aplicáveis aos anticorpos biespecíficos da invenção. (*Consulte*, Godar, et. al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(3):251 a 276 (2018).)

[00127] A Figura 33 fornece uma visão geral dos formatos de anticorpos biespecíficos assimétricos aplicáveis aos anticorpos biespecíficos da invenção. (*Consulte*, Brinkmann e Kontermann, The making of bispecific antibodies, MAbs, 9(2): 182 a 212 (2017).)

[00128] A Figura 34 fornece uma visão geral dos formatos de anticorpos biespecíficos simétricos aplicáveis aos anticorpos biespecíficos da invenção. (*Consulte*, Brinkmann e Kontermann, The making of bispecific antibodies, MAbs, 9(2): 182 a 212 (2017).)

[00129] A Figura 35 fornece anticorpos anti-PVRIG adicionais para uso nos anticorpos biespecíficos da presente invenção.

[00130] A Figura 36 fornece os sensorgramas de SPR (linhas pretas) de ligação de PVRIg humano a anticorpos biespecíficos e monoespecíficos de PVRIg capturados. As linhas vermelhas em ambos são o ajuste global dos sensoresgramas a um modelo de ligação cinética 1:1 simples. A faixa de concentração de PVRIG foi de 460 pM a 112 nM. (A) CHA.7.518.4-H4 orifício+CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob, (B) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086-CrossMab H4 knob, (C) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob, (D) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob, (E) CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.1 Fab H4 var2, (F) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (G) CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.4 Fab H4 var2, (H) CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4 var1+CHA.9.547.18 Fab H4 var2, (I) CHA.7.518.1 H4, (I) (J) Synagis H4. As afinidades de ligação foram estimadas a partir do cálculo da razão k_d/k_a (K_D) para cada anticorpo e são apresentadas na Figura 38.

[00131] A Figura 37 fornece os sensorgramas de SPR (linhas pretas) da ligação de TIGIT humano a anticorpos biespecíficos e monoespecíficos TIGIT capturados. As linhas vermelhas são o ajuste global dos sensoresgramas a um modelo de ligação cinética 1:1 simples. A faixa de concentração de TIGIT foi 362 pM a 88 nM. (A) CHA.7.518.4-H4 orifício+CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob, (B) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086-CrossMab H4 knob, (C) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob, (D) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob, (E) CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.1 Fab H4 var2, (F) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (G) CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.4 Fab H4 var2, (H) CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4

var1+CHA.9.547.18 Fab H4 var2, (I) CPA.9.086 H4, (J) Synagis H4. As afinidades de ligação foram estimadas a partir do cálculo da razão k_d/k_a (K_D) para cada anticorpo e são apresentadas na Figura 39.

[00132] A Figura 38 fornece as afinidades de ligação de PVRIG de anticorpos biespecíficos e monoespecíficos determinados por SPR.

[00133] A Figura 39 fornece as afinidades de ligação TIGIT de anticorpos biespecíficos e monoespecíficos determinados por SPR.

[00134] A Figura 40 fornece anticorpos anti-PVRIG adicionais para uso nos anticorpos biespecíficos da presente invenção. Texto em fonte vermelha indica substituições de aminoácidos e () indica uma deleção em relação à sequência de aminoácidos de referência de IgG4 humana. O texto sublinhado indica CDRs. O texto destacado em cinza indica os domínios de Fc.

[00135] A Figura 41 fornece anticorpos anti-TIGIT adicionais para uso nos anticorpos biespecíficos da presente invenção. Texto em fonte vermelha indica substituições de aminoácidos e () indica uma deleção em relação à sequência de aminoácidos de referência de IgG4 humana. Texto sublinhado indica CDRs. O texto destacado em cinza indica os domínios de Fc.

[00136] A Figura 42 fornece um diagrama de um formato de anticorpo biespecífico CrossMab exemplificativo que tem um braço de anticorpo tradicional e um no qual os domínios constantes de cadeia pesada e da cadeia leve são trocados. As substituições de aminoácidos para o formato de empacotamento “knob into hole” são indicadas de acordo com a numeração de IgG1 Eu humana.

[00137] A Figura 43 fornece um diagrama de um formato de anticorpo biespecífico “abridor de garrafa” exemplificativo que tem um braço de anticorpo tradicional e um braço de fusão scFv-Fc. As substituições de aminoácidos para o formato de empacotamento “knob into hole” são indicadas de acordo com a numeração de IgG1 Eu humana.

[00138] A Figura 44 fornece um diagrama de um formato de anticorpo biespecífico “abridor de garrafa” exemplificativo que tem um braço de anticorpo tradicional e um braço de fusão scFv-Fc. As substituições de aminoácidos para o formato de “heterodimerização isovolumétrica” são indicadas de acordo com a numeração de IgG1 Eu humana. Substituições adicionais que contribuem para redução da ligação de FcgR são indicadas.

[00139] A Figura 45 fornece dados sobre a expressão e purificação de anticorpos biespecíficos anti-PVRIG-TIGIT, teor de monômero e % de anticorpo biespecífico montado corretamente conforme determinado por LC-MS após a etapa de cromatografia de afinidade MabSelect Sure e cromatografia de exclusão de tamanho (se a % de monômero for inferior a 95% de cromatografia de afinidade).

[00140] A Figura 46 fornece dados relacionados aos ensaios de triagem de CMV para triagem de anticorpo biespecífico anti-PVRIG-TIGIT em três doadores de células T diferentes e realizados a 10 ug/ml de concentração total de anticorpos por tratamento

[00141] A Figura 47 fornece exemplos de citometria de fluxo de expressão de ligante de PVRIG, TIGIT e PD-1 (PVR, PVRL2 e PD-L1, respectivamente) em linhagens celulares de CHO recombinantes usadas nos ensaios de células.

[00142] A Figura 48 fornece exemplos de citometria de fluxo dos níveis de expressão de PVRIG, TIGIT e PD-1 em células T de três doadores diferentes.

[00143] A Figura 49 fornece dados de ligação ELISA que demonstram a ligação simultânea de PVRIG e TIGIT para diversos anticorpos anti-PVRIG-TIGIT com o uso de uma placa revestida com PVRIG e detectando anticorpos ligados com o uso de TIGIT-His biotinilado e Steptavidin-HRP.

[00144] A Figura 50 fornece dados de ligação ELISA que demonstram a ligação simultânea de PVRIG e TIGIT para diversos anticorpos anti-

PVRIG-TIGIT com o uso de uma placa revestida com TIGIT e detectando anticorpos ligados com o uso de PVRIG-His biotinilado e Steptavidin-HRP.

[00145] A Figura 51 fornece dados de EC-50 para os dados de ensaio ELISA fornecidos nas Figuras 49 e 50.

[00146] A Figura 52 fornece dados de estabilidade de exemplo de anticorpos biespecíficos em vários formatos, conforme avaliado por Fluorimetria de Varredura Diferencial (DSF) e formação de agregados após uma retenção de pH baixo e 3 ciclos de congelamento e descongelamento.

[00147] A Figura 53 fornece avaliação da estabilidade dos diferentes formatos biespecíficos. Os testes foram realizados para simular a inativação viral mantendo-se os anticorpos em pH 3 por diversos tempos e para o teste de estresse executando-se 3 ciclos de congelamento/descongelamento em série. Mudanças na quantidade relativa de cadeia pesada (contendo scFv ou Fab) (A), cadeia leve (B) sob condições de redução ou molécula intacta (C) em condições de não redução (CE-SDS) e em baixo peso molecular, alto peso molecular e teor de espécies de monômeros (SEC-UPLC) (D). Os dados são relatados como uma mudança de T=0.

[00148] A Figura 54A fornece um ensaio de co-cultura in vitro com células T CD8+ específicas de CMV humanas de três doadores (Dador 4, Dador 210 e Dador 234) que foram usadas para avaliar o efeito de anticorpos anti-TIGIT (CPA.9.086 e CHA.9.547.18) e anticorpos anti-PVRIG (CHA.7.518.1, CHA.7.518.4) na secreção de citocinas específicas do antígeno, isoladamente, em combinação ou como anticorpos biespecíficos. A linhagem celular alvo usada no ensaio foi a linhagem celular de melanoma 624 (Mel-624) que expressa HLA-A2 + PVRL2 + PVR + que foi modificada para expressar pp65 ectopicamente. As células foram colocadas em placas a 75.000 células/cavidade em placas de cultura de tecido tratadas de fundo redondo com 96 cavidades. As 15.000 células T CD8+ humanas foram adicionadas a cada cavidade. Os anticorpos PVRIG anti-humanos indicados,

TIGIT ou hIgG4 de controle de isotipo foram adicionados a uma concentração de 1 µg/ml. As co-culturas foram incubadas a 37 ºC com 5% de CO2 durante 24 horas. A quantidade de IFNγ humano no sobrenadante de co-cultura foi medida por citometria de fluxo com o uso de um ensaio de microesferas LEGENDplex IFN (BD Biosciences). O aumento percentual da secreção de IFNγ para cada anticorpo no isotipo hIgG4 é indicado (n=2 experimentos, resultados representativos de 1 experimento mostrado). (A) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086-CrossMab H4 knob, (B) CHA.7.518.4-H4 orifício+CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob, (C) CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.1 Fab H4 var2, (D) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (E) CHA.7.518.1 H4, (F) CPA.9.086 H4, (G) CHA.7.518.1 H4, (H) CPA.9.086 H4, (I) Synagis H4.

[00149] A Figura 54B fornece um resumo das duas repetições do ensaio CMV realizadas com diferentes expansões das células doadoras.

IV. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A. VISÃO GERAL

[00150] A presente invenção fornece uma série de anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT úteis, para uso, em particular, no tratamento de câncer. O câncer pode ser considerado como uma incapacidade do paciente de reconhecer e eliminar células cancerígenas. Em muitos casos, essas células transformadas (por exemplo, cancerígenas) neutralizam a imunovigilância. Existem mecanismos naturais de controle que limitam a ativação das células T no corpo para prevenir a atividade descontrolada das células T, que pode ser explorada pelas células cancerígenas para escapar ou suprimir a resposta imunológica. A restauração da capacidade de células efetoras imunológicas - especialmente células T - para reconhecer e eliminar o câncer é a meta da imunoterapia. O campo da imuno-oncologia, por vezes denominado de “imunoterapia”, está em rápida evolução, com várias aprovações recentes de anticorpos inibidores do via de

sinalização de células T, como Yervoy, Keytruda e Opdivo. Esses anticorpos são geralmente denominados de “inibidores de via de sinalização” devido ao fato de que bloqueiam normalmente os reguladores negativos da imunidade das células T. Entende-se, de modo geral, que uma variedade de sinais imunomoduladores, tanto coestimuladores quanto coinibidores, podem ser usados para orquestrar uma resposta imunológica específica de antígeno ideal. De modo geral, esses anticorpos se ligam a proteínas inibidoras de via de sinalização, como CTLA-4 ou PD-1, que, em circunstâncias normais, previnem ou suprimem a ativação de células T citotóxicas (CTLs). Inibindo-se a proteína de via de sinalização, por exemplo, através do uso de anticorpos que se ligam a essas proteínas, pode ser alcançada uma resposta aumentada das células T contra tumores. Ou seja, essas proteínas de via de sinalização de câncer suprimem a resposta imunológica; quando as proteínas são bloqueadas, por exemplo, com o uso de anticorpos para a proteína de via de sinalização, o sistema imunológico é ativado, o que causa um estímulo imunológico, o que resulta no tratamento de afecções, como doença infecciosa e câncer.

[00151] A presente invenção é dirigida ao uso de anticorpos biespecíficos para proteínas de via de sinalização adicionais, PVRIG e TIGIT. PVRIG é expressa na superfície celular das células NK e T e compartilha várias semelhanças com outras vias de sinalização imunológicas conhecidas. A identificação e método usados para mostrar que PVRIG é um receptor de via de sinalização são discutidos no documento nº WO2016/134333, expressamente incorporado ao presente documento a título de referência. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT para PVRIG humana que bloqueia a interação e/ou ligação de PVLR2 são fornecidos no presente documento. Quando PVRIG é ligada pelo seu ligante (PVRL2), é desencadeado um sinal inibidor que atua para atenuar a resposta imunológica das células NK e T contra uma célula alvo (isto é, análoga a PD-1/PDL1). O bloqueio da ligação de PVRL2 a PVRIG desliga

esse sinal inibidor de PVRIG e, como resultado, modula a resposta imunológica de células NK e T. A utilização de um anticorpo contra a PVRIG que bloqueia a ligação ao PVRL2 é uma abordagem terapêutica que aumenta a morte de células cancerosas por células NK e T. Foram gerados anticorpos bloqueadores que se ligam à PVRIG e bloqueiam a ligação do ligante da mesma, PVRL2.

[00152] De modo semelhante, o TIGIT mostrou também ter atributos de um receptor de via de sinalização, e a presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que bloqueiam a interação e/ou a ligação de TIGIT à PVR. Quando TIGIT está ligado pelo seu ligante (PVR), é desencadeado um sinal inibidor que atua para atenuar a resposta imunológica das células NK e T contra uma célula alvo (isto é, análoga a PD-1/PDL1). O bloqueio da ligação do PVR a TIGIT desliga esse sinal inibidor do TIGIT e, como resultado, modula a resposta imunológica das células NK e T. A utilização de um anticorpo contra TIGIT que bloqueia a ligação ao PVR é uma abordagem terapêutica que aumenta a morte de células cancerígenas por células NK e T. Foram gerados anticorpos bloqueadores que se ligam a TIGIT e bloqueiam a ligação do ligante do mesmo, PVR.

[00153] Além disso, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT para uso no tratamento de câncer.

B. DEFINIÇÕES

[00154] Para que o pedido possa ser mais completamente compreendido, várias definições são apresentadas abaixo. Tais definições devem englobar equivalentes gramaticais.

[00155] As definições de domínio de IgG usadas no presente documento estão de acordo com as sequências de referência IMGT (www.IMGT.org)

[00156] Por “ablação”, entende-se no presente documento, uma diminuição ou remoção de atividade. Em algumas modalidades, é útil remover a atividade dos domínios constantes dos anticorpos. Desse modo, por exemplo, “ligação de FcγR de ablação” significa que a variante de aminoácido da região de Fc tem menos de 50% de ligação inicial, em comparação com uma região de Fc que não contém a variante específica, com menos de 70-80-90-95-98% de perda de atividade que é preferencial, e em geral, com a atividade abaixo do nível de ligação detectável em um ensaio Biacore. Conforme mostrado mostra na Figura 21, uma variante de ablação na região constante de IgG1 é a variante N297A, que remove o sítio de glicosilação nativo e reduz significativamente a ligação de FcγRIIIa e reduz, então, a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC).

[00157] Por “domínio de ligação a antígeno” ou “ABD”, no presente documento, entende-se um conjunto de seis **R**egiões **D**eterminantes de **C**omplementaridade (CDRs) que, quando presentes como parte de uma sequência de polipeptídeos, se ligam especificamente um antígeno alvo, conforme discutido no presente documento. Desse modo, um “domínio de ligação ao antígeno TIGIT” se liga ao antígeno TIGIT (cuja sequência é mostrada na Figura 22), como descrito no presente documento. De modo semelhante, um “domínio de ligação ao anticorpo de PVRIG” se liga ao antígeno de PVRIG (cuja sequência é mostrada na Figura 1), conforme descrito no presente documento. Conforme conhecido na técnica, essas CDRs estão presentes, geralmente, como um primeiro conjunto de CDRs variáveis pesadas (vhCDRs ou V_HCDRs) e um segundo conjunto de CDRs leves variáveis(vlCDRs ou V_LCDRs), em que cada uma compreende três CDRs: vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3 para a cadeia pesada e vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 para a leve. As CDRs estão presentes nos domínios variável leve e variável pesado, respectivamente, e juntos formam uma região de Fv. Desse

modo, em alguns casos, as seis CDRs do domínio de ligação ao antígeno são disponibilizadas por uma cadeia leve variável e por uma cadeia pesada variável. Em um formato "Fab", o conjunto de 6 CDRs é disponibilizado por duas sequências polipeptídicas diferentes, o domínio variável pesado (vh ou V_H; que contém o vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3) e o domínio variável da luz (vl ou V_L; que contém o vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3), sendo que o terminal C do domínio vh é fixado ao terminal N do domínio CH1 da cadeia pesada e o terminal C do domínio vl é fixado ao terminal N do domínio leve constante (e, formando, assim, a cadeia leve). A frase "porção de ligação ao antígeno" pode compreender um ABD ou ser sinônimo de ABD.

[00158] Por "modificação", entende-se no presente documento, uma substituição, inserção e/ou deleção de aminoácidos em uma sequência polipeptídica ou uma alteração a uma porção quimicamente ligada a uma proteína. Por exemplo, uma modificação pode ser uma estrutura de PEG ou de carboidrato alterada ligada a uma proteína. Por "modificação de aminoácidos", entende-se no presente documento, uma substituição, inserção e/ou deleção de aminoácidos em uma sequência polipeptídica. A título de esclarecimento, salvo quando indicado de outro modo, a modificação de aminoácido ocorre sempre em um aminoácido codificado pelo DNA, por exemplo, os 20 aminoácidos que têm códons no DNA e no RNA.

[00159] Por "substituição de aminoácido" ou "substituição", entende-se no presente documento, a substituição de um aminoácido em uma posição particular em uma sequência polipeptídica progenitora com um aminoácido diferente. Em particular, em algumas modalidades, a substituição é para um aminoácido que não ocorre naturalmente na posição particular ou que não ocorre naturalmente dentro do organismo ou em qualquer organismo. Por exemplo, a substituição N297A se refere a um polipeptídeo variante, nesse caso, uma variante de Fc, em que a asparagina na posição 297 é substituída por alanina. A título de esclarecimento, uma proteína que foi geneticamente

modificada para alterar a sequência de codificação do ácido nucleico, mas para não alterar o aminoácido inicial (por exemplo, trocar CGG (que codifica a arginina) por CGA (que ainda codifica a arginina) a fim de aumentar os níveis de expressão do organismo hospedeiro) não é uma "substituição de aminoácido"; ou seja, apesar da criação de um novo gene que codifica a mesma proteína, caso a proteína tenha o mesmo aminoácido na posição específica com a qual a mesma começou, isso não é uma substituição de aminoácido.

[00160] Por "inserção de aminoácidos" ou "inserção", conforme usado no presente documento, entende-se a adição de uma sequência de aminoácidos a uma posição particular em uma sequência polipeptídica progenitora. Por exemplo, -233E ou 233E indicam uma inserção de ácido glutâmico após a posição 233 e antes da posição 234. Adicionalmente, -233ADE ou A233ADE indicam uma inserção de AlaAspGlu após a posição 233 e antes da posição 234.

[00161] Por "deleção de aminoácidos" ou "deleção", conforme usado no presente documento, entende-se a remoção de uma sequência de aminoácidos em uma posição particular em uma sequência polipeptídica progenitora. Por exemplo, E233- ou E233#, E233() ou E233del indicam uma deleção do ácido glutâmico na posição 233. Além disso, EDA233- ou EDA233# indicam uma deleção da sequência GluAspAla que tem início na posição 233.

[00162] Por "proteína variante" ou "variante de proteína", ou "variante", conforme usado no presente documento, entende-se uma proteína que é diferente da proteína progenitora devido a pelo menos pelo menos uma modificação de aminoácido. A variante de proteína pode se referir à própria proteína, uma composição que compreende a proteína ou a sequência amino que codifica a mesma. De preferência, a variante de proteína tem pelo menos uma modificação de aminoácido em comparação com uma proteína

progenitora, por exemplo, de cerca de uma a cerca de setenta modificações de aminoácidos e, de preferência, de cerca de uma a cerca de cinco modificações de aminoácidos em comparação com a progenitora. Como descrito abaixo, em algumas modalidades, o polipeptídeo progenitor, por exemplo, um polipeptídeo progenitor de Fc, é uma sequência do tipo selvagem humana, como a região de Fc de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, embora as sequências humanas com variantes possam também servir como "polipeptídeos progenitores". A sequência da variante da proteína no presente documento possuirá, de preferência, pelo menos cerca de 80% de identidade com uma sequência de proteínas progenitoras e, com máxima preferência, pelo menos cerca de 90% de identidade, com mais preferência, pelo menos cerca de 95, 98 e 99% de identidade. A proteína variante pode se referir à própria proteína variante, a composições que compreendem a variante de proteína ou à sequência de DNA que codifica a mesma. Consequentemente, por "variante de anticorpo" ou "anticorpo variante", conforme usado no presente documento, entende-se um anticorpo que é diferente de um anticorpo progenitor devido a pelo menos uma modificação de aminoácidos, "variante de IgG" ou "IgG variante" conforme usado no presente documento, significa um anticorpo que é diferente de uma IgG progenitora (novamente, em muitos casos, de uma sequência de IgG humana) devido a pelo menos uma modificação de aminoácido, e "variante de imunoglobulina" ou "variante de imunoglobulina", conforme usado no presente documento, significa uma sequência de imunoglobulina que é diferente de uma sequência de imunoglobulina progenitora devido a pelo menos uma modificação de aminoácido. "Variante de Fc" ou "Fc variante", conforme usado no presente documento, significa uma proteína que compreende uma modificação de aminoácido em um domínio de Fc. As variantes de Fc da presente invenção são definidas de acordo com as modificações de aminoácidos que compõem as mesmas. Desse modo, por exemplo, S241P ou S228P é uma variante de

dobradiça com a prolina de substituição na posição 228 em relação ao polipeptídeo de dobradiça da IgG4 progenitora, em que a numeração S228P está de acordo com o índice EU e a S241P é a numeração de Kabat. O índice EU ou índice EU, conforme em Kabat ou esquema de numeração EU, se refere à numeração do anticorpo EU (Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci EUA 63:78 a 85, incorporado a título de referência ao presente documento). A modificação pode ser uma adição, deleção ou substituição. As substituições podem incluir aminoácidos de ocorrência natural e, em alguns casos, aminoácidos sintéticos. Exemplos incluem a Patente nº U.S. 6.586.207; os documentos WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9.026 a 9.027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1.135 a 1.137; J. W. Chin, et al., (2002), PICAS United States of America 99:11.020 a 11.024; e L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1 a 10, todos completamente incorporados a título de referência.

[00163] Conforme usado no presente documento, “proteína” significa, no presente documento, pelo menos dois aminoácidos ligados covalentemente, que incluem proteínas, polipeptídeos, oligopeptídeos e peptídeos. O grupo peptidila pode compreender aminoácidos de ocorrência natural e ligações peptídicas, ou estruturas peptidomiméticas sintéticas, isto é, “análogos”, como peptoides (consulte Simon et al., PNAS EUA 89 (20) 9.367 (1992), incorporado em sua totalidade a título de referência). Os aminoácidos podem ser de ocorrência natural ou sintéticos (por exemplo, não um aminoácido codificado pelo DNA); conforme será observado pelos indivíduos versados na técnica. Por exemplo, homo-fenilalanina, citrulina, ornitina e noreleucina são considerados aminoácidos sintéticos para os fins da invenção, e aminoácidos configurados tanto D- quanto L- (R ou S) podem ser utilizados. As variantes da presente invenção podem compreender modificações que

incluem o uso de aminoácidos sintéticos incorporados com o uso, por exemplo, das tecnologias desenvolvidas por Schultz e colegas incluindo, porém sem limitação, os métodos descritos por Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625 a 630, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci EUA 101 (2):7.566 a 7.571, Zhang et al., 2003, 303(5656):371 a 373, e Chin et al., 2003, Science 301(5635):964 a 967, que estão todos incorporados ao presente documento a título de referência. Adicionalmente, os polipeptídeos podem incluir derivatização sintética de uma ou mais cadeias laterais ou terminais, glicosilação, PEGuilação, permutação circular, ciclização, aglutinantes para outras moléculas, fusão com proteínas ou domínios de proteínas e adição de marcadores ou etiquetas peptídicas.

[00164] Por "resíduo", conforme usado no presente documento, entende-se uma posição em uma proteína e a sua identidade de aminoácidos associada. Por exemplo, Asparagina 297 (também denominada de Asn297 ou N297) é um resíduo na posição 297 no anticorpo humano IgG1.

[00165] Por "Fab" ou "região de Fab", conforme usado no presente documento, entende-se o polipeptídeo que compreende os domínios de imunoglobulina VH, CH1, VL e CL. O Fab pode se referir a essa região em isolamento ou a essa região no contexto de um anticorpo de comprimento total ou fragmento de anticorpo.

[00166] Por "Fv" ou "fragmento de Fv" ou "região de Fv", conforme usado no presente documento, entende-se um polipeptídeo que compreende os domínios VL e VH de um único anticorpo. Conforme será observado pelos indivíduos versados na técnica, geralmente, os mesmos são formados por duas cadeias.

[00167] Por "Fv de cadeia única" ou "scFv", no presente documento, entende-se um domínio pesado variável covalentemente fixado a um domínio leve variável, que usa geralmente um ligante scFv, conforme discutido no presente documento, para formar um domínio de scFv ou scFv. Um domínio

de scFv pode estar em qualquer orientação do terminal N a C (vh-ligante-vl ou vl-ligante-vh). De modo geral, o ligante é um ligante de scFv, conforme é geralmente conhecido na técnica, sendo que o peptídeo ligante inclui predominantemente os seguintes resíduos de aminoácidos: Gly, Ser, Ala ou Thr.

[00168] Por "ligante", entende-se geralmente um ligante peptídico que é usado no contexto de um scFv ou um anticorpo biespecífico como descrito no presente documento. O peptídeo ligante deve ter um comprimento que seja adequado para ligar duas moléculas de modo que assumam a conformação correta uma em relação à outra, de modo que retenham a atividade desejada. Em uma modalidade, o ligante tem cerca de 1 a 50 aminoácidos de comprimento, de preferência, cerca de 1 a 30 aminoácidos de comprimento. Em uma modalidade, os ligantes de 1 a 20 aminoácidos de comprimento podem ser usados, em que cerca de 5 cerca de 10 aminoácidos são úteis para uso em algumas modalidades. Os ligantes úteis incluem polímeros glicerina-serina, incluindo, por exemplo (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n, e (GGGS)n, em que n é um número inteiro de pelo menos um (e geralmente de 3 a 4), polímeros de glicerina-alanina, polímeros de alanina-serina e outros ligantes flexíveis. Alternativamente, uma variedade de polímeros não proteináceos, incluindo porém sem limitação, polietilenoglicol (PEG), polipropilenoglicol, polioxialquilenos ou copolímeros de polietilenoglicol e polipropilenoglicol, podem ser úteis como ligantes, ou seja, podem ser úteis como ligantes. Em algumas modalidades, os ligantes são selecionados daqueles listados nas Tabelas 1 e 2 abaixo (consulte, também, a Figura 7 da Patente nº US 9.650.446).

TABELA 1: LIGANTES DE SCFV CARREGADOS POSITIVAMENTE

Nome	Sequência	Comprimento	Carga	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGS	15	0	3.632
Ligante Whitlow	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	3.633
6paxk_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	3.634
+ B	GKGGSGKGGSGKGGS	15	+3	3.635
+C	GGKGSGGKGSGGKGS	15	+3	3.636

+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	3.637
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	3.638
+F	GGGKSGGKGSGKGGS	15	+3	3.639
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	3.640
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	3.641
+1	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	3.642

TABELA 2: LIGANTES DE SCFV CARREGADOS NEGATIVOS

Nome	**Sequência**	**Comprimento**	**Carga**	**SEQ ID NO:**
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20	0	3.643
3hsc2 (-A)	STAGEITHLGGEDFD	14	-4	3.644
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	3.645
-C	GGEGSGGEGSGGEGS	15	-3	3.646
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	3.647
-E	GEGESGEGESGEGFS	1,5	-6	3.648
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	3.649
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	3.650

[00169] Por “modificação de subclasse de IgG” ou “modificação de isotipo”, conforme usado no presente documento, entende-se uma modificação de aminoácido que converte um aminoácido de um isotipo de IgG no aminoácido correspondente em um isotipo de IgG alinhado diferente. Por exemplo, devido ao fato de que a IgG1 compreende uma tirosina e IgG2 uma fenilalanina na posição EU 296, uma substituição de F296Y em IgG2 é considerada uma modificação de subclasse de IgG. De modo semelhante, devido ao fato de que a IgG1 tem uma prolina na posição 241 e a IgG4 tem uma serina, uma molécula de IgG4 com uma S241P é considerada uma modificação da subclasse de IgG. Observe que as modificações das subclasses são consideradas substituições de aminoácido no presente documento.

[00170] Por “modificação de ocorrência não natural”, conforme usado no presente documento, entende-se uma modificação de aminoácido que não é isotípica. Por exemplo, devido ao fato de que nenhuma das IgGs compreende asparagina AN na posição 297, a substituição N297A em IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 (ou híbridos da mesmas) é considerada uma modificação de ocorrência não natural.

[00171] Por “aminoácido” e “identidade de aminoácido”, conforme usado no presente documento, entende-se um dos 20 aminoácidos de ocorrência natural que são codificados por DNA e RNA.

[00172] Por “função efetora”, conforme usado no presente documento, entende-se um evento bioquímico que resulta da interação de uma região de Fc de anticorpo com um receptor ou ligante Fc. As funções efetoras incluem, porém, sem limitação ADCC, ADCP e CDC.

[00173] Por “ligante de IgG Fc”, conforme usado no presente documento, entende-se uma molécula, de preferência, um polipeptídeo, de qualquer organismo que se liga à região de Fc de um anticorpo IgG para formar um complexo de ligante Fc/Fc. Os ligantes de Fc incluem, porém, sem limitação a FcRI, FcRIIs, FcRIIIs, FcRn, C1q, C3, lectina de ligação a manana, receptor de manose, proteína A estafilocócica, proteína G estreptocócica e FcγR viral. Os ligantes de Fc também incluem homólogos do receptor Fc (FcRH), que são uma família de receptores Fc que são homólogos aos FcγRs (Davis *et al*., 2002, Immunological Reviews 190: 123 a 136, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Os ligantes de Fc podem incluir moléculas não descobertas que se ligam a Fc. Os ligantes de Fc de IgG particulares são receptores gama de Fc e FcRn. Por “ligante de Fc”, conforme usado no presente documento, entende-se uma molécula, de preferência, um polipeptídeo, de qualquer organismo que se liga à região de Fc de um anticorpo para formar um complexo de ligante de Fc/Fc.

[00174] Por “polipeptídeo progenitor”, conforme usado no presente documento, entende-se um polipeptídeo de partida que é subsequentemente modificado para gerar uma variante. O polipeptídeo progenitor pode ser um polipeptídeo de ocorrência natural, ou uma versão variante ou modificada de um polipeptídeo de ocorrência natural. O polipeptídeo progenitor pode se referir ao próprio polipeptídeo, às composições que compreendem o polipeptídeo progenitor ou à sequência de aminoácidos que codifica o mesmo. Consequentemente, por “imunoglobulina progenitora”, conforme usado no presente documento, entende-se um polipeptídeo de imunoglobulina não modificado que é modificado para gerar uma variante e por “anticorpo

parental", conforme usado no presente documento, entende-se um anticorpo não modificado que é modificado para gerar um anticorpo variante. Deve-se observar que o "anticorpo progenitor" inclui anticorpos comerciais conhecidos, produzidos de maneira recombinante, conforme delineado abaixo.

[00175] Por "Fc" ou "região de Fc" ou "domínio de Fc", conforme usado no presente documento, entende-se o polipeptídeo que compreende a região constante de um anticorpo que exclui o primeiro domínio de imunoglobulina de região constante e, em alguns casos, partes da dobradiça. Desse modo, Fc refere-se aos últimos dois domínios de imunoglobulina de região constante de IgA, IgD e IgG, aos três domínios de imunoglobulina de região constante de IgE e IgM, e ao terminal N de dobradiça flexível a esses domínios. Para IgA e IgM, o Fc pode incluir a cadeia J. Para a IgG, o domínio de Fc compreende domínios de imunoglobulina Cγ2 e Cγ3 (Cγ2 e Cγ3) e a região de dobradiça inferior entre Cγ1 (Cγ1) e Cγ2 (Cγ2). Embora os limites da região de Fc possam variar, a região de Fc de cadeia pesada de IgG humana é normalmente definida para incluir resíduos C226 ou P230 ao terminal carboxila da mesma, sendo que a numeração é de acordo com o índice EU, conforme em Kabat. Em algumas modalidades, como descrito mais completamente abaixo, as modificações de aminoácido são feitas à região de Fc, por exemplo, para alterar a ligação a um ou mais receptores de FcγR ou ao receptor FcRn.

[00176] Por "região constante pesada" entende-se, no presente documento, a porção CH1-dobradiça-CH2-CH3 de um anticorpo.

[00177] Por "posição", conforme usado no presente documento, entende-se uma localização na sequência de uma proteína. As posições podem ser numeradas sequencialmente, ou de acordo com um formato estabelecido, por exemplo, o índice EU para numeração de anticorpos.

[00178] Por "antígeno alvo", conforme usado no presente documento,

entende-se a molécula que é especificamente ligada pela região variável de um determinado anticorpo. No presente caso, um antígeno alvo de interesse no presente documento é TIGIT, geralmente, TIGIT humano e, opcionalmente, TIGIT cino, conforme definido abaixo. Outro antígeno alvo de interesse é o PVRIG, geralmente, o PVRIG humano e, opcionalmente, o PVRIG cino, conforme definido abaixo.

[00179] Por "célula alvo", conforme usado no presente documento, entende-se uma célula que expressa um antígeno alvo.

[00180] Por "região variável", conforme usado no presente documento, entende-se a região variável de uma imunoglobulina que compreende um ou mais domínios de Ig substancialmente codificados por qualquer um dos genes VkVκ (V.kappa), Vλ (V.lamda) e/ou VH que representam os loci genéticos de imunoglobulina kappa, lambda e de cadeia pesada, respectivamente.

[00181] Por "tipo selvagem ou WT" entende-se, no presente documento, uma sequência de aminoácidos ou uma sequência nucleotídica que é encontrada na natureza, que inclui variações alélicas. Uma proteína WT tem uma sequência de aminoácidos ou uma sequência de nucleotídeos que não foi modificada intencionalmente.

[00182] Os anticorpos da presente invenção são geralmente isolados ou recombinantes. "Isolado", quando usado para descrever os vários polipeptídeos divulgados no presente documento, significa um polipeptídeo que foi identificado e separado e/ou recuperado a partir de uma célula ou cultura celular a partir da qual o mesmo foi expresso. Normalmente, um polipeptídeo isolado será preparado por pelo menos uma etapa de purificação. Um "anticorpo isolado" se refere a um anticorpo que é substancialmente isento de outros anticorpos com especificidades antigênicas diferentes. "Recombinante" significa que os anticorpos são gerados com o uso de técnicas de ácido nucleico recombinante em células hospedeiras exógenas.

[00183] "Ligação específica" ou "que se liga especificamente a" ou é

"específica para" um antígeno ou um epítopo particular significa a ligação que é diferente de maneira mensurável de uma interação não específica. A ligação específica pode ser medida, por exemplo, determinando-se a ligação de uma molécula em comparação à ligação de uma molécula de controle, que geralmente é uma molécula de estrutura semelhante que não tem atividade de ligação. Por exemplo, a ligação específica pode ser determinada pela competição com uma molécula de controle que é semelhante ao alvo.

[00184] A ligação específica para um antígeno ou um epítopo particular pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma KD para um antígeno ou epítopo de pelo menos cerca de 10^{-9} M, pelo menos cerca de 10^{-10} M, pelo menos cerca de 10^{-11} H, pelo menos cerca de 10^{-12} M, pelo menos cerca de 10^{-13} M, pelo menos cerca de 10^{-14} M, pelo menos cerca de 10^{-15} M, em que KD se refere a uma taxa de dissociação de uma interação anticorpo-antígeno particular. Tipicamente, um anticorpo que se liga especificamente a um antígeno terá uma KD que é 20, 50, 100, 500, 1.000, 5.000, 10.000 ou mais vezes superior para uma molécula de controle em relação ao antígeno ou epítopo.

[00185] Além disso, a ligação específica a um antígeno particular ou epítopo particular pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma KA ou Ka para um antígeno ou epítopo pelo menos 20, 50, 100, 500, 1.000, 5.000 ou 10.000 vezes superior ou mais para o epítopo em relação a um controle, em que KA ou Ka se refere a uma taxa de associação de uma interação particular anticorpo-antígeno. A afinidade de ligação é geralmente medida com o uso de ressonância plasmônio de superfície (por exemplo, ensaio Biacore) e citometria de fluxo com células que expressam antígeno.

C. SEQUÊNCIAS

[00186] A listagem de sequências fornece várias sequências com base no Formato da Figura 23; a referência é feita à Figura 4 do documento USSN 62/513.916 (incorporado ao presente documento expressamente a título de

referência) como guia para a marcação das sequências. O domínio pesado variável é etiquetado com o identificador (por exemplo, “CPA.9.086”), com a próxima sequência seguindo o formato da Figura 23 do presente relatório descritivo (idêntico ao formato da Figura 4, mencionado acima), sendo que o próximo identificador de sequência é para o vhCDR1, o próximo para vhCDR2, com vhCDR3, a cadeia pesada de comprimento total, o domínio leve variável, vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 e a cadeia leve de comprimento total. Desse modo, um anticorpo individual tem 10 identificadores de sequência associados). Estão incluídas na listagem de sequências as sequências de IgG1 de camundongo BM26 (BM26-M1) (WO2016/028656A1, Clone 31C6) e IgG1 de camundongo BM29 (BM29-M1) (US2016/0176963A1, Clone 22G2). A menos quando observado, as sequências de HC de comprimento total dos anticorpos TIGIT estão no formato H4 (S241P).

D. PROTEÍNAS PVRIG

[00187] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que se ligam especificamente a proteínas de PVRIG e impedem a ativação pela proteína ligante da mesma, PVRL2, uma glicoproteína de membrana plasmática humana. PVRIG, também denominada de Proteína que Contém o Domínio de Imunoglobulina Relacionada a Receptores de Poliovírus, Q6DKI7 ou C7orf15, se refere às sequências de aminoácidos e de ácidos nucleicos mostradas no identificador de acesso RefSeq NP_076975, mostrado na Figura 1. A sequência da proteína 2 relacionada ao receptor de poliovírus humano (PVLR2, também denominada de nectina-2, CD112 ou mediador de entrada de herpesvírus B, (HVEB)), o parceiro de ligação de PVRIG (conforme mostrado no exemplo 5 da Publicação nº U.S. 2016/0244521), é mostrado na Figura 2. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são específicos para o domínio extracelular de PVRIG, de modo que a ligação de PVRIG e PVLR2

seja bloqueada.

[00188] A PVRIG é uma proteína do domínio transmembranar de 326 aminoácidos de comprimento, com um peptídeo de sinal (que abrange do aminoácido 1 ao 40), um domínio extracelular (que abrange do aminoácido 41 ao 171), um domínio transmembranar (que abrange do aminoácido 172 ao 190) e um domínio citoplasmático (que abrange do aminoácido 191 ao 326). Há duas metioninas que podem ser códons de partida, porém as proteínas maduras são idênticas.

[00189] Desse modo, conforme usado no presente documento, o termo "PVRIG" ou "proteína PVRIG" ou "polipeptídeo de PVRIG" pode incluir opcionalmente qualquer uma dessas proteínas, variantes, conjugados ou fragmentos dos mesmos, incluindo, porém sem limitação, PVRIG do tipo selvagem ou conhecida, como descrito no presente documento, assim como quaisquer variantes de splicing que ocorram naturalmente, variantes de aminoácidos ou isoformas e, em particular, o fragmento de ECD de PVRIG.

[00190] Conforme observado no presente documento e como descrito mais completamente abaixo, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que se ligam à PVRIG e impedem a ativação por PVRL2 (por exemplo, mais frequentemente bloqueando-se a interação de PVRIG e PVLR2), são usados para intensificar a ativação de célula T e/ou de célula NK e podem ser usados no tratamento contra doenças, como infecção por patógeno e câncer.

E. PROTEÍNAS TIGIT

[00191] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que se ligam especificamente a proteínas TIGIT e previnem a ativação pela proteína ligante da mesma, PVR, receptor de poliovírus (também conhecido como CD155), uma glicoproteína de membrana plasmática humana. O TIGIT, ou imunorreceptor de células T com os domínios Ig e ITIM, é uma proteína receptora de coinibição também

denominada de WUCAM, Vstm3 ou Vsig9. O TIGIT tem um domínio variável de imunoglobulina, um domínio transmembranar e um motivo inibidor de imunorreceptor com base em tirosina (ITIM) e contém elementos de sequência característicos da família de proteína PVR. As sequências de domínio extracelular (ECD) de TIGIT e de PVR são mostradas na Figura 22. Os anticorpos da invenção são específicos para o ECD do TIGIT de modo que a ligação entre o TIGIT e a PVR seja bloqueada

[00192] Desse modo, conforme usado no presente documento, o termo "TIGIT" ou "proteína TIGIT" ou "polipeptídeo de TIGIT" pode incluir opcionalmente qualquer uma dessas proteínas, variantes, conjugados ou fragmentos dos mesmos, incluindo, porém sem limitação, TIGIT conhecidos ou de tipo selvagem, como descrito no presente documento, assim como quaisquer variantes de splicing que ocorram naturalmente, variantes de aminoácidos ou isoformas e, em particular, o fragmento ECD do TIGIT.

[00193] Conforme observado no presente documento e como descrito mais completamente abaixo, os anticorpos anti-TIGIT (incluindo fragmentos de ligação ao antígeno) que se ligam a TIGIT e impedem a ativação por PVR (por exemplo, mais comumente, bloqueando-se a interação entre o TIGIT e a PVR), são usados para intensificar as células T e/ou a ativação de células NK e podem ser usados no tratamento contra doenças infecção por patógenos e câncer.

V. ANTICORPOS

[00194] Como discutido abaixo, o termo "anticorpo" é usado de modo geral. As unidades estruturais tradicionais de anticorpo compreendem tipicamente um tetrâmero. Cada tetrâmero é composto tipicamente de dois pares idênticos de cadeias polipeptídicas, sendo que cada par tem cadeia "leve" (que tem tipicamente um peso molecular de cerca de 25 kDa) e uma cadeia "pesada" (que tem tipicamente um peso molecular de cerca de 50 a 70 kDa). As cadeias leves humanas são classificadas como cadeias leves kappa e

lambda. A presente invenção se refere a anticorpos monoclonais que geralmente se baseiam na classe IgG, que possuem várias subclasses, incluindo, porém sem limitação, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. De modo geral, IgG1, IgG2 e IgG4 são usados com mais frequência que o IgG3. Deve-se verificar que a IgG1 tem alótipos diferentes com polimorfismos a 356 (D ou E) e 358 (L ou M). As sequências retratadas no presente documento usam o alótipo 356D/358M, no entanto, o outro alótipo está incluído no presente documento. Ou seja, qualquer sequência que inclui um domínio de Fc de IgG1 incluída no presente documento pode ter 356E/358L que substitui o alótipo 356D/358M. O termo anticorpo inclui ainda anticorpos biespecíficos, por exemplo, aqueles anticorpos que se ligam a dois alvos diferentes. Em algumas modalidades, os anticorpos da invenção são anticorpos biespecíficos que se ligam a PVRIG e TIGIT (denominados no presente documento como anticorpos biespecíficos anti-TIGIT/anti-PVRIG).

[00195] A porção amino-terminal de cada cadeia inclui uma região variável de cerca de 100 a 110 ou mais aminoácidos principalmente responsáveis pelo reconhecimento do antígeno, geralmente denominada na técnica e no presente documento de “domínio Fv” ou “região Fv”. Na região variável, três alças são unidas para cada um dos domínios V de cadeia pesada e cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno. Cada uma dessas alças é denominada de região de determinação de complementaridade (denominada doravante de “CDR”), na qual a variação nas sequências de aminoácidos é mais significativa. “Variável” se refere ao fato de que determinados segmentos da região variável são extensivamente diferentes na sequência dentre os anticorpos. Variabilidade dentro da região variável não é distribuída de maneira uniforme. Em vez disso, as regiões V consistem em estiramentos relativamente invariantes denominados de regiões estruturantes (FRs) de 15 a 30 aminoácidos separados por regiões mais curtas de “regiões hipervariáveis” de variabilidade extrema que têm, cada uma, 9 a 15

aminoácidos de comprimento ou mais.

[00196] Cada VH e VL é composto por três variáveis hipervariáveis ("as regiões de determinação da complementaridade", "CDRs") e quatro FRs, dispostos da terminação amino até a terminação carbóxi na seguinte ordem: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

[00197] A região hipervariável abrange geralmente resíduos de aminoácido de cerca de resíduos de aminoácido 24 a 34 (LCDR1; "L" representa cadeia leve), 50 a 56 (LCDR2) e 89 a 97 (LCDR3) na região variável de cadeia leve e em torno de cerca de 31 a 35B (HCDR1; "H" representa cadeia pesada), 50 a 65 (HCDR2), e 95 a 102 (HCDR3) na região variável de cadeia pesada; Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) e/ou aqueles resíduos que formam uma alça hipervariável (por exemplo, resíduos 26 a 32 (LCDR1), 50 a 52 (LCDR2) e 91 a 96 (LCDR3) na região variável de cadeia leve e 26 a 32 (HCDR1), 53 a 55 (HCDR2) e 96 a 101 (HCDR3) na região variável de cadeia pesada; Chothia e Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901 a 917. As CDRs específicas da invenção são descritas abaixo.

[00198] Conforme será observado pelos indivíduos na técnica, a numeração exata e a colocação das CDRs podem ser diferentes dentre diferentes sistemas de numeração. No entanto, deve-se entender que a divulgação de uma sequência variável leve e/ou uma variável pesada inclui a divulgação das CDRs associadas (inerentes). Consequentemente, a divulgação de cada região pesada variável é uma divulgação das vhCDRs (por exemplo, vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3) e a divulgação de cada região leve variável é uma divulgação das vlCDRs (por exemplo, vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3). Uma comparação útil da numeração de CDR é conforme abaixo, consulte Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27(1):55 a 77 (2003):

	Kabat+Clothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contato
vhCDR1	26 a 35	27 a 38	31 a 35	26 a 35	26 a 32	30 a 35

	Kabat+Clothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contato
vhCDR2	50 a 65	56 a 65	50 a 65	50 a 58	53 a 55	47 a 58
vhCDR3	95 a 102	105 a 117	95 a 102	95 a 102	96 a 101	93 a 101
vlCDR1	24 a 34	27 a 38	24 a 34	24 a 34	26 a 32	30 a 36
vlCDR2	50 a 56	56 a 65	50 a 56	50 a 56	50 a 52	46 a 55
vlCDR3	89 a 97	105 a 117	89 a 97	89 a 97	91 a 96	89 a 96

[00199] Ao longo do presente relatório descritivo, o sistema de numeração Kabat é geralmente usado durante a referência a um resíduo no domínio variável (aproximadamente, resíduos 1 a 107 da região variável da cadeia leve e resíduos 1 a 113 da região variável de cadeia pesada) e a dobradiça e o sistema de numeração da UE para regiões de Fc (por exemplo, Kabat et al., acima (1991)).

[00200] A presente invenção fornece um grande número de diferentes conjuntos de CDRs. Nesse caso, um conjunto de "CDRs completas" compreendem as três CDRs pesadas variáveis e as três CDRs leves variáveis, por exemplo, um vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3. As mesmas podem ser parte de um domínio leve variável ou pesado variável maior, respectivamente. Além disso, conforme ressaltado completamente no presente documento, os domínios variáveis pesado e leve podem estar em cadeias de polipeptídeo separadas, quando uma cadeia pesada e leve é usada, ou em uma única cadeia de polipeptídeo no caso de sequência de scFv.

[00201] As CDRs contribuem para a formação do sítio de ligação ao epítopo de ligação ao antígeno, ou mais especificamente, dos anticorpos. "Epítopo" se refere a um determinante que interage com um sítio de ligação a antígeno específico na região variável de um anticorpo molécula conhecido como um paratopo. Os epítopos são agrupamentos de moléculas, como aminoácidos ou cadeias laterais de açúcar e, normalmente, têm características estruturais específicas, assim como características de carga específicas. Um único antígeno pode ser mais que um epítopo.

[00202] O epítopo pode compreender resíduos de aminoácido envolvidos diretamente na ligação (também denominado de componente imunodominante do epítopo) e outros resíduos de aminoácido, que não estão

envolvidos diretamente na ligação, como resíduos de aminoácido que são bloqueados com eficácia pelo peptídeo de ligação a antígeno específico; em outras palavras, o resíduo de aminoácido está dentro da marcação do peptídeo de ligação a antígeno específico.

[00203] Os epítopos podem ser ou conformacionais ou lineares. Um epítopo conformacional é produzido por aminoácidos justapostos espacialmente de diferentes segmentos da cadeia polipeptídica linear. Um epítopo linear é aquele produzido por resíduos de aminoácidos adjacentes em uma cadeia polipeptídica. Os epítopos conformacionais e não conformacionais podem ser distinguidos pelo fato de que a ligação ao primeiro, porém não o último, ser perdida na presença de solventes desnaturantes.

[00204] Um epítopo inclui tipicamente pelo menos 3, e mais comumente, pelo menos 5 ou 8 a 10 aminoácidos em uma conformação espacial exclusiva. Os anticorpos que reconhecem o mesmo epítopo podem ser verificados em um imunoensaio simples que mostra a capacidade de um anticorpo para bloquear a ligação de outro anticorpo a um antígeno-alvo, por exemplo “binning”. Conforme delineado abaixo, a invenção não apenas inclui os domínios de ligação enumerados a antígeno e anticorpos no presente documento, como também aqueles que competem pela ligação aos epítopos ligados pelos domínios de ligação a antígeno enumerados.

[00205] A porção carbóxi-terminal de cada cadeia define uma região constante primariamente responsável pela função efetora. Kabat *et al*. coletou inúmeras sequências primárias das regiões variáveis de cadeias pesadas e cadeias leves. Com base no grau de conservação das sequências, os mesmos classificaram sequências primárias individuais na CDR e o framework e fizeram uma lista das mesmas (consulte SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5ª edição, publicação NIH, nº 91-3242, E.A. Kabat et al., incorporada a título de referência em sua totalidade).

[00206] Na subclasse de IgG de imunoglobulinas, há diversos domínios de imunoglobulina na cadeia pesada. Por "domínio de imunoglobulina (Ig)" entende-se, no presente documento, uma região de uma imunoglobulina que tem uma estrutura terciária distinta. De interesse na presente invenção há os domínios de cadeia pesada, incluindo os domínios pesados constantes (CH) e os domínios de dobradiça. No contexto dos anticorpos de IgG, os isotipos de IgG têm, cada um, três regiões CH. Consequentemente, os domínios "CH" no contexto da IgG são os seguintes: "CH1" se refere às posições 118 a 220 de acordo com o índice EU, conforme em Kabat. "CH2" se refere às posições 237 a 340, de acordo com o índice EU, conforme em Kabat, e "CH3" se refere às posições 341 a 447, de acordo com o índice EU, conforme em Kabat.

[00207] Outro tipo de domínio de Ig de cadeia pesada é a região de dobradiça. Por "dobradiça" ou "região de dobradiça" ou "região de dobradiça de imunoglobulina" ou "região de dobradiça de imunoglobulina" entende-se, no presente documento, o polipeptídeo flexível que compreende os aminoácidos entre o primeiro e segundo domínios constantes de um anticorpo. Estruturalmente, o domínio CH1 de IgG termina na posição EU 220 e o domínio CH2 de IgG começa no resíduo da posição EU 237. Desse modo, para a IgG, a dobradiça de anticorpo é definida no presente documento com inclusiva das posições 221 (D221 em IgG1) a 236 (G236 em IgG1), sendo que a numeração é de acordo com o índice EU conforme em Kabat.

[00208] A cadeia leve compreende geralmente dois domínios, o domínio variável leve (que contém as CDRs de cadeia leve e juntamente com os domínios pesados variáveis que formam a região Fv) e uma região de cadeia leve constante (muitas vezes denominada de CL ou Cκ). De modo geral, tanto o domínio lambda constante quanto o kappa constante podem ser usados, sendo que o lambda é geralmente útil na invenção.

[00209] Outra região de interesse para substituições adicionais,

ressaltada abaixo, é a região de Fc.

A. ANTICORPOS QUIMÉRICOS E HUMANIZADOS

[00210] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT, no presente documento, podem ser derivados de uma mistura de diferentes espécies, por exemplo, um anticorpo quimérico e/ou um anticorpo humanizado. De modo geral, tanto "anticorpos quiméricos" quanto "anticorpos humanizados" se referem a anticorpos que combinam regiões de mais de uma espécie. Por exemplo, "anticorpos quiméricos" compreendem tradicionalmente região variável (ou regiões variáveis) de um camundongo (ou rato, em alguns casos) e a região (ou regiões constantes) de um ser humano. "Anticorpos humanizados" geralmente se refere a anticorpos não humanos que têm as regiões estruturantes de domínio variável trocadas por sequências constatadas em anticorpos humanos. Geralmente, em um anticorpo humanizado, todo o anticorpo, com exceção das CDRs, é codificado por um polinucleotídeo de origem humana ou é idêntico a tal anticorpo com exceção das CDRs dos mesmos. As CDRs, dentre as quais, todas ou algumas, são codificadas por ácidos nucleicos que se originam em um organismo não humano, são enxertados no framework de folha beta de uma região variável de anticorpo humano para criar um anticorpo cuja especificidade é determinada pelas CDRs enxertadas. A criação de tais anticorpos é descrita, por exemplo, no documento nº WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522 a 525, Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1.534 a 1.536, todos incorporados a título de referência em sua totalidade. A "retromutação" de resíduos de framework de aceitação selecionados para os resíduos doadores correspondentes é frequentemente necessária para recuperar a afinidade que é perdida no construto enxertado inicial (U.S 5530101; U.S 5585089; U.S 5693761; U.S 5693762; U.S 6180370; U.S 5859205; U.S 5821337; U.S 6054297; U.S 6407213, todos incorporados ao presente documento a título de referência). O anticorpo humanizado também compreenderá, de modo ideal,

pelo menos uma porção, e normalmente todas, de uma região constante de imunoglobulina, tipicamente a de uma imunoglobulina humana e, assim, compreenderá tipicamente uma região de Fc humana. Os anticorpos humanizados também podem ser gerados com o uso de camundongos com um sistema imunológico geneticamente modificado. Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639 a 654, incorporado a título de referência em sua totalidade. Várias técnicas e métodos para humanizar e reconformar anticorpos não humanos são bem conhecidos na técnica (Consulte Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (EUA), e as referências citadas no presente documento, todas incorporadas a título de referência em sua totalidade). Os métodos de humanização incluem, porém sem limitação, os métodos descritos em Jones et al., 1986, Nature 321:522 a 525; Riechmann et al., 1988; Nature 332:323 a 329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1.534 a 1.536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, EUA 86:10.029 a 10.033; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci EUA 89:4.285 a 4.289, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4.593 a 4.599; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 88:4.181 a 4.185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321 a 328, todos incorporados a título de referência em sua totalidade. A humanização ou outros métodos para reduzir a imunogeneicidade de regiões variáveis de anticorpo não humano podem incluir métodos de recomposição, como descrito, por exemplo, em Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 91:969 a 973, incorporados a título de referência em sua totalidade.

[00211] Desse modo, as vhCDRs e vlCDRs de qualquer um dos anticorpos no presente documento enumerados podem ser humanizadas (ou "re-humanizadas", para aqueles que já foram humanizados).

[00212] Em determinadas modalidades, os anticorpos da invenção compreendem uma região variável de cadeia pesada de um gene de

imunoglobulina de cadeia pesada de linhagem germinativa particular e/ou uma região variável de cadeia leve de um gene de imunoglobulina de cadeia leve de linhagem germinativa. Por exemplo, tais anticorpos podem compreender ou consistir em um anticorpo humano que compreende regiões variáveis de cadeia pesada ou leve que são “o produto de” ou “derivado de” uma sequência de linhagem germinativa particular. Um anticorpo humano que é “o produto de” ou “derivado de” uma sequência de imunoglobulinas da linhagem germinativa humana pode ser identificado como tal comparando-se a sequência de aminoácidos do anticorpo humano às sequências de aminoácidos das imunoglobulinas da linhagem germinativa humana e selecionando-se as sequências de imunoglobulinas de linhagem germinativa humana que estiverem mais próximas em sequência (isto é, maior % de identidade) da sequência do anticorpo humano. Um anticorpo humano que é “o produto de” ou “derivado de” uma sequência de imunoglobulinas da linhagem germinativa humana particular pode conter diferenças de aminoácidos em comparação à sequência da linhagem germinativa, devido, por exemplo, às mutações somáticas de ocorrência natural ou à introdução intencional de mutação dirigida por sítio. No entanto, um anticorpo humanizado tem tipicamente a sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos codificada por um gene de imunoglobulina da linhagem germinativa humana e contém resíduos de aminoácidos que identificam o anticorpo como sendo derivado de sequências humanas em comparação às sequências de aminoácidos de imunoglobulina de linhagem germinativa de outras espécies (por exemplo, sequências de linhagem germinativa de murganho). Em determinados casos, um anticorpo humanizado pode ter a sequência de aminoácidos de pelo menos 95, 96, 97, 98 ou 99% ou mesmo pelo menos 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos codificada pelo gene da imunoglobulina da linhagem germinativa, excluindo as CDRs. Ou seja, as CDRs podem ser de

murino, porém as regiões estruturais da região variável (pesadas ou leves) podem ter a sequência de aminoácidos pelo menos 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas aos aminoácidos de framework codificados por um gene de imunoglobulina de linhagem germinativa.

[00213] Tipicamente, um anticorpo humanizado derivado de uma determinada sequência da linhagem germinativa humana não apresentará mais do que 10 a 20 diferenças de aminoácidos da sequência de aminoácidos codificada pelo gene de imunoglobulina de linhagem germinativa humana. Em determinados casos, o anticorpo humanizado pode exibir no máximo 5 ou até mesmo no máximo 4, 3, 2 ou 1 em diferença de aminoácido da sequência de aminoácidos codificada pelo gene de imunoglobulina de linhagem germinativa (novamente, antes da introdução de quaisquer variantes no presente documento, ou seja, o número de variantes é geralmente baixo).

[00214] Em uma modalidade, o anticorpo parental foi maturado por afinidade, conforme é conhecido na técnica. Métodos com base em estrutura podem ser empregados para humanização e maturação de afinidade, por exemplo, como descrito no documento nº USSN 11/004.590. Os métodos com base em seleção podem ser empregados para humanizar e/ou maturar por afinidade as regiões variáveis de anticorpo, incluindo, porém sem limitação, os métodos descritos em Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151 a 162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10.678 a 10.684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22.611 a 22.618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 95: 8.910 a 8.915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753 a 759, todos incorporados a título de referência em sua totalidade. Outros métodos de humanização podem envolver o enxerto de apenas partes das CDRs, incluindo, porém sem limitação, métodos descritos no documento nº USSN 09/810.510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1.119 a 1.125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3.076 a 3.084, todos incorporados a título de referência em sua totalidade.

B. MODIFICAÇÃO GENÉTICA DE ANTICORPOS OPCIONAL

[00215] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem ser modificados ou geneticamente modificados para alterar as sequências de aminoácidos por substituições de aminoácidos. Conforme discutido no presente documento, as substituições de aminoácidos podem ser feitas para alterar a afinidade das CDRs para a proteína (por exemplo, TIGIT ou PVRIG, incluindo tanto o aumento quanto a diminuição da ligação), bem como para alterar as propriedades funcionais adicionais dos anticorpos. Por exemplo, os anticorpos podem ser manipulados para incluir modificações na região de Fc, tipicamente para alterar uma ou mais propriedades funcionais do anticorpo, como meia-vida sérica, fixação de complemento, ligação ao receptor Fc e/ou citotoxicidade celular dependente de antígeno. Além disso, um anticorpo de acordo com pelo menos algumas modalidades da invenção pode ser modificado quimicamente (por exemplo, uma ou mais porções químicas podem ser ligadas ao anticorpo) ou pode ser modificado para alterar a sua glicosilação, novamente para alterar uma ou mais propriedades funcionais do anticorpo. Tais modalidades são descritas mais abaixo. A numeração de resíduos na região de Fc é a do índice EU de Kabat.

[00216] Em uma modalidade, a região dobradiça de C_{H1} é modificada de modo que o número de resíduos de cisteína na região dobradiça seja alterado, por exemplo, aumentado ou diminuído. Essa abordagem é descrita adicionalmente na Patente nº U.S. 5.677.425, por Bodmer et al. O número de resíduos de cisteína na região de dobradiça de CH1 é alterado para, por exemplo, facilitar a montagem das cadeias leves e pesadas ou para aumentar ou diminuir a estabilidade do anticorpo.

[00217] Ainda em outra modalidade, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT podem ser modificados para anular a troca de braço de Fab *in vivo*, em particular, quando são usados domínios constantes de IgG4. Especificamente, esse processo envolve a troca de meias moléculas de IgG4

(uma cadeia pesada mais uma cadeia leve) entre outros anticorpos IgG4, o que efetivamente resulta em anticorpos biespecíficos que são funcionalmente monovalentes. As mutações na região dobradiça e domínios constantes da cadeia pesada podem anular essa troca (consulte Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9 a 19). Conforme ressaltado no presente documento, uma mutação que é particularmente útil na presente invenção é a S241P no contexto de um domínio constante de IgG4. A IgG4 é útil na presente invenção, uma vez que não tem função efetora significativa e é, então, usada para bloquear a ligação do receptor ao seu ligante sem depleção celular (por exemplo, PVRIG para PVRL2 ou TIGIT para PVR).

[00218] Em algumas modalidades, as substituições de aminoácidos podem ser produzidas na região de Fc, em geral, para alterar a ligação aos receptores FcγR. Por "receptor gama Fc", "FcγR" ou "FcgamaR", conforme usado no presente documento, entende-se qualquer membro da família de proteínas que se ligam à região de Fc do anticorpo IgG e que é codificado por um gene FcγR. Nos seres humanos, essa família inclui, porém sem limitação, FcγRI (CD64), incluindo as isoformas FcγRIa, FcγRIb, e FcγRIc; FcγRII (CD32), incluindo as isoformas FcγRIIa (incluindo alótipos H131 e R131), FcγRIIb (incluindo FcγRIIb-1 e FcγRIIb-2) e FcγRIIc; e FcγRIII (CD16), incluindo isoformas FcγRIIIa (incluindo alótipos V158 e F158) e FcγRIIIb (incluindo alótipos FcγRIIIb-NA1 e FcγRIIIb-NA2) (Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57 a 65, incorporados a título de referência em sua totalidade), assim como quaisquer isoformas ou alótipos FcyRs ou FcyR humanos não constatados. Um FcγR pode ser de qualquer organismo, incluindo, porém, não sem limitação, humanos, camundongos, coelhos e macacos. Os FcγRs de camundongo incluem, porém, sem limitação, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII-1 (CD16), and FcγRIII-2 (CD16-2), assim como quaisquer isoformas ou alótipos de FcγRs ou FcγR de camundongo não constatados.

[00219] Há várias substituições de Fc úteis que podem ser feitas para alterar a ligação a um ou mais dentre os receptores FcγR. As substituições que resultam em ligação aumentada, assim como diminuição da ligação, podem ser úteis. Por exemplo, sabe-se que o aumento da ligação a FcγRIIIa geralmente resulta em ADCC aumentada (citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos; a reação mediada por células sendo que as células citotóxicas não específicas que expressam FcγRs reconhecem o anticorpo ligado a uma célula alvo e subsequentemente causam a lise da célula alvo. De modo semelhante, a diminuição da ligação a FcγRIIb (um receptor inibidor) pode ser benéfica também em algumas circunstâncias. As substituições de aminoácidos que são úteis na presente invenção incluem aquelas listadas no documento Número de Série nº 11/124.620 (particularmente, a Figura 41) e na patente nº U.S. 6.737.056, dentre as quais ambas são incorporadas ao presente documento a título de referência em suas totalidades e especificamente para as variantes divulgadas nas mesmas.

[00220] Ainda em outro exemplo, a região de Fc é modificada para aumentar a capacidade dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT para mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e/ou para aumentar a afinidade do anticorpo para um receptor Fcɣ e/ou aumentar a ligação FcRn, modificando-se um ou mais aminoácidos nas seguintes posições: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 ou 439. Essa abordagem é descrita ainda na publicação PCT WO 00/42072 de Presta. Além disso, os sítios de ligação em IgG1 humana para cγRI, FcγRII, FcγRIII e FcRn foram mapeados, e variantes com ligação aprimorada foram descritas (consulte Shields, R. L. et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6.591 a 6.604). As mutações específicas nas

posições 256, 290, 298, 333, 334 e 339 são mostradas para aprimorar a ligação a FcyRIII. Adicionalmente, os mutantes de combinação a seguir são mostrados para aprimorar a ligação a FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A e S298A/E333A/K334A. Além disso, as mutações, como M252Y/S254T/T256E ou M428L/N434S aprimoram a ligação a FcRn e aumentam a meia-vida da circulação de anticorpos (consulte Chan CA e Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10:301 a 316).

[00221] Além disso, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são modificados para aumentar sua meia-vida biológica. Várias abordagens são possíveis. Por exemplo, uma ou mais dentre as mutações a seguir podem ser introduzidas: T252L, T254S, T256F, como descrito em Pat. nº U.S. 6.277.375 para Ward. Alternativamente, a fim de aumentar a meia-vida biológica, o anticorpo pode ser alterado dentro da região C_{H1} ou C_L para conter um epítopo de ligação ao receptor de resgate retirado de duas voltas de um domínio CH2 de uma região Fc de uma IgG, como descrito nas Patentes nº U.S. 5.869.046 e 6.121.022 de Presta et al. Mutações adicionais para aumentar a meia-vida do soro são divulgadas nas Patentes nº US 8.883.973, 6.737.056 e 7.371.826 e incluem 428L, 434A, 434S e 428L/434S.

[00222] Em ainda outra modalidade, a glicosilação de um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT pode ser modificada. Por exemplo, um anticorpo aglicosilado pode ser produzido (por exemplo, o anticorpo não tem glicosilação). A glicosilação pode ser alterada para, por exemplo, aumentar a afinidade do anticorpo com antígeno ou reduzir a função efetora, tal como o ADCC. Tais modificações de carboidrato podem ser realizadas, por exemplo, alterando um ou mais sítios de glicosilação dentro da sequência de anticorpos, por exemplo, N297. Por exemplo, podem ser feitas uma ou mais substituições de aminoácidos que resultam na eliminação de um ou mais sítios de glicosilação de estrutura de região variável para, desse modo, eliminar a

glicosilação nesse sítio, com um uso de localização de substituição de alanina em algumas modalidades.

[00223] Adicional ou alternativamente, pode ser produzido um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que tenha um tipo alterado de glicosilação, como um anticorpo hipofucosilado que tem quantidades reduzidas de resíduos de fucosila ou um anticorpo que tem estruturas GlcNac de bisseção aumentadas. Tais padrões de glicosilação alterados demonstraram aumentar a capacidade de ADCC de anticorpos. Tais modificações de carboidrato podem ser realizadas, por exemplo, expressando o anticorpo em uma célula hospedeira com maquinário de glicosilação alterada. As células com maquinário de glicosilação alterada foram descritas na técnica e podem ser usadas como células hospedeiras nas quais os anticorpos recombinantes devem ser expressos, de acordo com pelo menos algumas modalidades da invenção, para, desse modo, produzir um anticorpo com glicosilação alterada. Consulte, por exemplo, a Publicação de Patente nº U.S. N20040110704 e WO 2003/035835.

[00224] Outra modificação dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT no presente documento que é contemplada pela invenção é PEGuilação ou a adição de outras porções químicas solúveis em água, tipicamente, polímeros, por exemplo, a fim de intensificar a meia-vida. Um anticorpo pode ser PEGuilado para, por exemplo, aumentar a meia-vida biológica (por exemplo, soro) do anticorpo conforme é conhecido na técnica.

[00225] Além das substituições feitas para alterar a afinidade de ligação a FcγRs e/ou FcRn e/ou aumentar a meia-vida sérica *in vivo*, podem ser feitas modificações adicionais de anticorpo, como descrito mais detalhadamente abaixo.

[00226] Em alguns casos, a maturação por afinidade é feita. As modificações de aminoácidos nas CDRs são, ocasionalmente, denominadas de “maturação por afinidade”. Um anticorpo de “afinidade maturada” é um que

tem uma ou mais alterações em uma ou mais CDRs, o que resulta em um aperfeiçoamento na afinidade do anticorpo para o antígeno, em comparação com um anticorpo parental que não possuiu essa alteração (ou alterações). Em alguns casos, pode ser desejável diminuir a afinidade de um anticorpo ao antígeno do mesmo.

[00227] Em algumas modalidades, uma ou mais modificações de aminoácidos são feitas em uma ou mais das CDRs dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção (por exemplo, às CDRs de PVRIG ou às CDRs de TIGIT. De modo geral, apenas 1 ou 2 ou 3 aminoácidos são substituídos em qualquer CDR única e, geralmente, não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 9 ou 10 mudanças são feitas dentro de um conjunto de 6 CDRs (por exemplo, vhCDR1-3 e vlCDR1-3). No entanto, deve ser observado que qualquer combinação de nenhuma substituição, 1, 2 ou 3 substituições em qualquer CDR pode ser combinada de modo independente e opcional com qualquer outra substituição.

[00228] A afinidade maturada pode ser feita para aumentar a afinidade de ligação do anticorpo para o antígeno em pelo menos cerca de 10% a 50 a 100 a 150% ou mais, ou de 1 a 5 vezes em comparação ao anticorpo "parental". Em algumas modalidades, os anticorpos maturados por afinidade preferenciais terão afinidades nanomolares ou mesmo picomolares com o antígeno. Os anticorpos maturados por afinidade são produzidos por procedimentos conhecidos. A correlação entre afinidade e eficácia é discutida abaixo.

[00229] Alternativamente, podem ser feitas modificações de aminoácidos em uma ou mais das CDRs dos anticorpos da invenção que são "silenciosas", por exemplo, que não alteram significativamente a afinidade do anticorpo para o antígeno. As mesmas podem ser realizadas por várias razões, incluindo a otimização da expressão (conforme pode ser feito para os ácidos nucleicos que codificam os anticorpos da invenção).

[00230] Desse modo, incluídos na definição das CDR e dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção estão os anticorpos biespecíficos variantes CDRs e anti-PVRIG/anti-TIGIT; isto é, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem incluir modificações de aminoácidos em uma ou mais das CDRs dos anticorpos enumerados da invenção. Além disso, conforme ressaltado abaixo, as modificações de aminoácidos também podem ser realizadas de modo independente e opcional em qualquer região fora das CDR, incluindo regiões de framework e constantes.

VI. ANTICORPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PVRIG, ANTI-TIGIT E/OU ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT DA INVENÇÃO

[00231] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT, bem como anticorpos anti-PVRIG e/ou anti-TIGIT. (Por conveniência, "anticorpos anti-PVRIG/anti-TIGIT" e "anticorpos biespecíficos PVRIG/TIGIT" e "anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT" são usados indistintamente). Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção ligam-se especificamente a TIGIT humano e, de preferência, ao ECD de TIGIT humano, bem como ao PVRIG e, novamente, de preferência ao ECD de PVRIG humano. A invenção fornece ainda domínios de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de comprimento total, que contêm vários conjuntos específicos numerados de 12 CDRs, 6 CDRs que se ligam a TIGIT e 6 CDRs que se ligam a PVRIG.

[00232] A presente invenção também fornece anticorpos anti-PVRIG que podem estar no contexto de um anticorpo monoespecífico ou um anticorpo biespecífico. Tais anticorpos incluem:

Sequência de anticorpo para PVRIG (definição de IMGT CDR em negrito e sublinhado)

[00233] CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWV

RQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYC**AREDKTARNAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179)

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQ KPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QHFWGTPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180)

[00234] A presente invenção também fornece anticorpos anti-TIGIT que podem estar no contexto de um anticorpo monoespecífico ou um anticorpo biespecífico. Tais anticorpos incluem:

Sequência de anticorpo para TIGIT (definição de IMGT CDR em negrito e sublinhado)

[00235] ***CHA.9.547.18 VH***

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYI**MSWVR QAPGKGLEWVAT**ISGGSKGQ**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC**AKWLLSYYAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.664)

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS**QSMAIW**LSWYQQ KPGKAPKLLIY**KAS**KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QQGQSYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.668)

[00236] A ligação específica para PVRIG e/ou TIGIT ou para um epítopo de PVRIG e/ou TIGIT pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma K_D de pelo menos cerca de 10^{-4} M, pelo menos cerca de 10^{-5} M, pelo menos cerca de 10^{-6} M, pelo menos cerca de 10^{-7} M, pelo menos cerca de 10^{-8} M, pelo menos cerca de 10^{-9} M, alternativamente pelo menos cerca de 10^{-10} M, pelo menos cerca de 10^{-11} M, pelo menos cerca de 10^{-12} M, pelo menos cerca de 10^{-13} M, pelo menos cerca de 10^{-14} M, pelo menos cerca de 10^{-15} M ou maior, em que K_D se refere à constante de

dissociação de equilíbrio de uma interação entre anticorpo e antígeno particular para cada antígeno de modo independente. Tipicamente, um anticorpo que se liga especificamente a um antígeno terá uma K_D que é 20, 50, 100, 500, 1.000, 5.000, 10.000 vezes superior ou mais para uma molécula de controle em relação ao antígeno ou epítopo de TIGIT.

[00237] No entanto, para ligação ideal a PVRIG e/ou TIGIT expressas na superfície de células NK e T, os anticorpos têm, de preferência, uma KD menor que 50 nM e, com máxima preferência, menor que 1 nM, menor que 0,1 nM e menor que 1 pM útil nos métodos da invenção.

[00238] Além disso, a ligação específica a um antígeno particular ou epítopo particular pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma ka (em referência à constante de taxa de associação) para um antígeno ou epítopo de PVRIG e/ou TIGIT de pelo menos 20, 50, 100, 500, 1.000, 5.000, 10.000 ou mais vezes superior para o epítopo em relação a um controle, sendo que a ka se refere à constante de taxa de associação de uma interação particular entre anticorpo e antígeno.

[00239] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção se ligam a PVRIG humano e/ou TIGIT humano com uma K_D de 100 nM ou menos, 50 nM ou menos, 10 nM ou menos ou 1 nM ou menos (ou seja, maior afinidade de ligação) ou 1 pM ou menos, em que K_D é determinado por métodos conhecidos, por exemplo, ressonância de plasmônio de superfície (SPR, por exemplo, ensaios Biacore), ELISA, KINEXA e, mais tipicamente, SPR a 25 º ou 37 ºC.

A. ANTICORPOS BIESPECÍFICOS E/OU HETERODIMÉRICOS

[00240] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos PVRIG e TIGIT de via de sinalização que dependem do uso de duas sequências Fc variantes de cadeia pesada diferentes, que se automontam para formar domínios de Fc que são heterodiméricos e anticorpos que são anticorpos heterodiméricos (por exemplo, anticorpos biespecíficos).

[00241] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que permitem a ligação a PVRIG e TIGIT. Os construtos de anticorpo descritos no presente documentos têm como base a automontagem e emparelhamento de dois domínios de Fc de duas cadeias pesadas (por exemplo, dois domínios de Fc, duas regiões variáveis que compreendem os dois domínios de Fc e/ou duas cadeias pesadas), para montagem em um dímero. Em algumas modalidades, as sequências de aminoácidos de cada monômero são alteradas para facilitar a montagem dos monômeros em dímeros. Em algumas modalidades, essas variantes e/ou alterações de aminoácidos estão na região constante. Em algumas modalidades, as variantes de aminoácidos são diferentes em cada região constante a fim de promover e/ou facilitar a montagem heterodimérica em comparação com a montagem homodimérica. Diversos métodos e formatos para anticorpos biespecíficos são conhecidos na técnica (consulte, por exemplo, Godar, et. al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(3):251 a 276 (2018) and Brinkmann and Kontermann, The making of bispecific antibodies, *MAbs*, 9(2): 182 a 212 (2017), ambos os quais são incorporado a título de referência ao presente documento em sua totalidade).

[00242] Conforme fornecido no presente documento, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção incluem dois domínios de ligação ao antígeno (ABDs), cada um dos quais se liga a uma proteína de via de sinalização diferente, em particular, PVRIG e TIGIT. Esses anticorpos heterodiméricos podem ser biespecíficos e bivalentes (cada antígeno é ligado por um único ABD, por exemplo), ou biespecíficos e trivalentes (um antígeno é ligado por um único ABD e o outro é ligado por dois ABDs). Para todos os domínios variáveis pesados e leves listados aqui, outras variantes podem ser feitas. Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender ABDs de qualquer um dos domínios variáveis pesados e leves e/ou cadeias listadas

aqui, como por exemplo nas figuras 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 e 41. Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender CDRs de qualquer um dos domínios e/ou cadeias pesadas e leves variáveis listadas aqui, como por exemplo nas Figuras 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 e 41. Como descrito no presente documento, em algumas modalidades, o conjunto de 6 CDRs pode ter de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 modificações de aminoácidos (com substituições de aminoácidos encontrando uso particular), bem como mudanças nas regiões estruturais da variável domínios pesados e leves, desde que as estruturas (excluindo as CDRs) retenham pelo menos cerca de 80, 85 ou 90% de identidade com uma sequência de linhagem germinativa humana. Assim, por exemplo, as CDRs idênticas, como descrito no presente documento, podem ser combinadas com diferentes sequências estruturais de sequências da linhagem germinativa humana, desde que as regiões estruturais retenham pelo menos 80, 85 ou 90% de identidade com uma sequência da linhagem germinativa humana. Alternativamente, as CDRs podem ter modificações de aminoácidos (por exemplo, a partir de 1, 2, 3, 4 ou 5 modificações de aminoácidos no conjunto de CDRs (ou seja, as CDRs podem ser modificadas, desde que o número total de mudanças no conjunto de 6 CDRs seja menor que 6 modificações de aminoácidos, com qualquer combinação de CDRs sendo alterada; *por exemplo*, pode haver uma alteração em vlCDRl, duas em vhCDR2, nenhuma em vhCDR3, etc.), bem como alterações na região estrutural, desde como as regiões estruturais retêm pelo menos 80, 85 ou 90% de identidade com uma sequência da linhagem germinativa humana.

[00243] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos são geralmente produzidos pela expressão de genes para cada cadeia pesada e leve nas células hospedeiras. Isso geralmente resulta na formação do heterodímero desejado (A-B), bem como dos dois homodímeros (A-A e B-B (não incluindo os

problemas heterodiméricos de cadeia leve)).

[00244] A fim de abordar os problemas que envolvem a formação de anticorpos homodiméricos e heterdiméricos (e os problemas relacionados à separação dos dois durante a purificação), métodos foram desenvolvidos para desviar a automontagem nas formas heterodiméricas em oposição às formas homodiméricas. Uma série de mecanismos e métodos podem ser usados para gerar anticorpos heterodiméricos e, em particular, para gerar heterodímeros usando as sequências de anticorpos PVRIG e TIGIT da presente invenção, incluindo aquelas Figuras 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 e 41. Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as sequências fornecidas na Figura 26, 40 e 41 (SEQ IN NOs: 3.213 a 3.612). Em algumas modalidades, mecanismos e métodos são combinados para garantir uma alta porcentagem de heterodimerização.

[00245] Variantes que podem promover variantes de heterodimerização (às vezes, denominadas "variantes de heterodimerização) podem incluir variantes estéreis (*por exemplo*, empacotamento "knobs and holes", conforme fornecido como um exemplo na Figura 25, 42 e 43, ou variantes de "inclinação" descritas abaixo e as variantes de "pares de carga" descritas abaixo), bem como as "variantes pi", que permitem a purificação de homodímeros na direção contrária de heterodímeros. Tais métodos foram descritos em uma variedade de publicações de patentes, incluindo WO1996/027011, bem como WO2014/145806, incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade para a discussão de "variantes de heterodimerização", mecanismos úteis para heterodimerização incluindo empacotamento "knobs and holes" ("KIH"; às vezes, no presente documento, como variantes "inclinadas", "direção eletrostática" ou "pares de carga", como descrito em WO2006/106905 ou WO2014/145806, variantes de pi, como descrito em WO 2007/114325 ou WO2014/145806, bem como WO2017/218707 e WO2018045110; as quais são todas incorporadas ao

presente documento a título de referência em sua totalidade.

1. VARIANTES DE HETERODIMERIZAÇÃO

[00246] A presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT em uma variedade de formatos, que utilizam variantes heterodiméricas para permitir a formação heterodimérica e/ou a purificação na direção contrária de homodímeros.

[00247] Há um número de pares adequados de conjuntos de variantes de inclinação de heterodimerização. Essas variantes vêm em "pares" de "conjuntos". Em algumas modalidades, um conjunto do par é incorporado ao primeiro monômero e o outro conjunto do par é incorporado ao segundo monômero. Em algumas modalidades, esses conjuntos não se comportam necessariamente como variantes de empacotamento "knobs in holes", com uma correspondência de um para um entre um resíduo em um monômero e um resíduo no outro; mas, em vez disso, esses pares de conjuntos formam uma interface entre os dois monômeros que estimula a formação de heterodímeros e desencoraja a formação de homodímeros, o que permite que a porcentagem de heterodímeros que se formam espontaneamente sob condições biológicas seja superior a 90%, em vez dos esperados 50% (25% de homodímero A/A: 50% de heterodímero A/B: 25% de homodímero B/B). Em algumas modalidades, a porcentagem de heterodímeros formados é maior que 90%, maior que 91%, maior que 92%, maior que 93%, maior que 94%, maior que 95%, maior que 96%, maior que 97%, maior que 98% ou maior que 99%.

[00248] Em algumas modalidades, a formação de heterodímeros pode ser facilitada pela adição de variantes estéricas. Em algumas modalidades, alterando-se aminoácidos em cada cadeia pesada, é mais provável que cadeias pesadas diferentes se associem para formar a estrutura heterodimérica do que para formar homodímeros com as mesmas sequências de aminoácidos de Fc (por exemplo, para impedir desemparelhamento de HC/HC). Variantes estéreis adequadas são conhecidas na técnica e discutidas em maiores detalhes

abaixo.

[00249] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado empacotamento “knobs and holes” ou “knobs into holes”, referindo-se à modificação genética de aminoácidos que cria influências estéreis que promovem a formação heterodimérica e desfavorecem a formação homodimérica também pode ser opcionalmente usado; isso é, por vezes, denominado empacotamento “knobs and holes”, como descrito em Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell et al, J. Mol. Biol. 1997 270:26; Patente nº U.S. 8.216.805; e WO1996/027011, em que todos são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, os “knobs” se referem a uma variante de domínio CH3, T366Y, e os “knobs” se referem a uma variante de domínio b de CH3, Y407T. Em algumas modalidades, os “knobs” se referem a uma variante do domínio CH3, S354C/T366W, e os “knobs” se referem a uma variante b do domínio CH3, Y349C/T366S/L368A/Y407V. Além disso, como descrito em Merchant et al., Nature Biotech. 16:677 (1998), essas mutações de empacotamento “knobs and holes” podem ser combinadas com ligações de dissulfeto para inclinar a formação para a heterodimerização. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições do par. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende as substituições de “knobs” e a porção de ligação a TIGIT compreende as substituições de “orifício” do par. Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT compreende as substituições de “knobs” e a porção de ligação a PVRIG compreende as substituições de “orifício” do par. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende as substituições S354C/T366W e a porção de ligação a TIGIT compreende as substituições Y349C/T366S/L368A/Y407V. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende as

substituições S354C/E356D/M358L/T366W e a porção de ligação a TIGIT compreende as substituições Y349C/E356D/M358L/T366S/L368A/Y407V.

[00250] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado “ART-Ig” (Imunoglobulinas de Tecnologia de Nova Modificação Genética Assimétrica), em referência à modificação genética de aminoácidos que introduz mutações para criar efeitos de direção eletrostática também pode ser opcionalmente usado; por exemplo, o mesmo aborda emparelhamento LC/HC (LCs comuns por embaralhamento de regiões determinantes de framework/complementaridade) e problemas de pareamento incorreto de HC/HC resolvidos pela introdução de mutações para criar efeitos de direção eletrostática. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições do par. Esses métodos são descritos em Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19.637 (2010); e WO2006/106905, incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Esse método também é, algumas vezes, denominado “pares de carga”. Nessa modalidade, eletrostáticas são usadas para inclinar a formação para a heterodimerização. Essas substituições também podem ter um efeito sobre pi e, portanto, sobre a purificação e, em algumas modalidades, também podem ser consideradas variantes de pi. Em algumas modalidades, tais substituições são consideradas e/ou denominadas “variantes estéreis”. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares de carga de dobradiça de IgG1/CH3 (EEE-RRR) que compreendem o conjunto de substituições D221E/P228E/L368E, emparelhado com D221R/P228R/K409R. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares de carga de dobradiça de IgG2/CH3 (EEE-RRRR) que compreendem o conjunto de substituições C223E/P228E/L368E emparelhado com C223R/E225R/P228R/K409R. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares de carga CH3 (DD-KK) K392D/K409D emparelhados com

E356K/D399K. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares EW-RVT, com K360E/K409W emparelhados com Q347R/D399V/F405T. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares EW-RVTS-S, com K360E/K409W/Y349C emparelhados com Q347R/D399V/F405T/S354C. Em algumas modalidades, as mesmas incluem 366K (+ 351K) emparelhado com 351D ou E ou D em 349, 368, 349 ou 349 + 355. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares DuoBody (LR), com F405L emparelhado com K409R. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares SEEDbody, com quimera IgG/A emparelhada com uma quimera IgG/A. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares BEAT, com resíduos da interface de TCRα emparelhados com resíduos da interface TCRβ. Em algumas modalidades, as mesmas incluem pares BEAT, com resíduos da interface de TCRα no domínio CH3 a emparelhado com resíduos da interface de TCRβ no domínio CH3 b. Em algumas modalidades, as mesmas incluem 7.8.60 pares (DMA-RRVV), com K360D/D399M/Y407A emparelhado com E345R/Q347R/T366V/K409V. Em algumas modalidades, as mesmas incluem 20.8.34 pares (SYMV-GDQA), com Y349S/K370Y/T366M/K409V emparelhado com E356G/E357D/S364Q/Y407A. Consulte, por exemplo, Brinkmann e Kontermann, The making of bispecific anticorpos, *MAbs*, 9 (2): 182 a 212 (2017). Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições do par. Consulte, por exemplo, WO2012131555 e WO2011131746, incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00251] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado CrossMAb pode ser empregado para resolver problemas de pareamento incorreto de LC/HC. Em algumas modalidades, CrossMAb^{VH-VL} é empregado para trocar os domínios VH e VL. Em algumas modalidades, CrossMAb^{CH1-CL} é empregado para trocar os domínios CH1 e CL. Em algumas modalidades, o

CrossMAb^{Fab} é empregado para trocar os domínios VH-CH1 e VL-CL. Em algumas modalidades, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção empregam o CrossMAb^{CH1-CL} e os domínios CH1 e CL são trocados. Em algumas modalidades, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção empregam o CrossMAb^{VH-VL} e os domínios VH e VL são trocados. Em algumas modalidades, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção empregam o CrossMAb^{Fab} e os domínios VH-CH1 e VL-CL são trocados. Consulte, por exemplo, o documento WO2009080251, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00252] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado BiMAb pode ser empregado para abordar problemas de pareamento incorreto de LC/HC e HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2010129304, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, problemas de pareamento incorreto de LC/HC e HC/HC podem ser resolvidos pela introdução de mutações para criar efeitos de direção eletrostática, *por exemplo*, em uma IgG2 humana. Em algumas modalidades, estes incluem pares BiMAb, com substituições de domínio CH3 a K249E/K288E emparelhado com substituições de domínio b de CH3 E236K/D278K. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par BiMAb e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições do par BiMAb.

[00253] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado FcΔAdp pode ser empregado para abordar problemas de pareamento incorreto de LC/HC e HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2010151792, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, os problemas de pareamento incorreto de LC/HC e HC/HC

podem ser resolvidos pela introdução de mutações para criar afinidade diferencial de proteína A. Em algumas modalidades, estes incluem pares de FcΔAdp, com domínio CH3, uma substituição de H435R emparelhada sem substituições no domínio CH3. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par de FcΔAdp e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições do par de FcΔAdp.

[00254] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado XmAb pode ser empregado para abordar problemas de pareamento incorreto de LC/HC (Fab-scFv-Fc) e HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2011028952, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, os problemas de pareamento incorreto de LC/HC (Fab-scFv-Fc) e HC/HC podem ser resolvidos pela introdução de substituições de HA-TF. Em algumas modalidades, o par HA-TF inclui substituições de domínio CH3 a S364H/F405A com substituições de domínio b de CH3 Y349T/T394F. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende um conjunto de substituições do par XmAb e a porção de ligação a TIGIT compreende o outro conjunto de substituições de par de XmAb.

[00255] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado DuoBody pode ser empregado para abordar LC/HC (braço Fab controlado trocado) e problemas de pareamento incorreto de HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2011131746, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, os problemas de pareamento incorreto de LC/HC e HC/HC podem ser resolvidos pela introdução de substituições de domínio CH3. Em algumas modalidades, o par DuoBody (LR) inclui um domínio CH3, uma substituição F405L

emparelhada com uma substituição K409R do domínio CH3 b. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende uma das substituições do par de DuoBody e a porção de ligação a TIGIT compreende a outra substituição do par de DuoBody.

[00256] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado Azimétrico pode ser empregado para abordar problemas de pareamento incorreto de LC/HC (orthoFab-Ig) e HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2012058768, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, problemas de pareamento incorreto podem ser resolvidos pela introdução de substituições ZW1. Em algumas modalidades, o par ZW1 inclui substituições de domínio CH3 a T350V/L351Y/S400E/F405A/Y407V emparelhado com substituições de domínio CH3 b T350V/T366L/N390R/K392M/T394W. Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende uma das substituições do par de ZW1 e a porção de ligação a TIGIT compreende a outra substituição do par de ZW1.

[00257] Em algumas modalidades, um mecanismo denominado Biclônico pode ser empregado para abordar LC/HC (LCs comuns gerados usando o MeMo de camundongo transgênico e bibliotecas de exibição de fago) e problemas de pareamento incorreto de pareamento incorreto de HC/HC e promover a formação do anticorpo biespecífico desejado. Consulte, por exemplo, o documento WO2013157953, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, problemas de emparelhamento incorreto podem ser resolvidos através da introdução de várias substituições. Em algumas modalidades, o par de substituições inclui o domínio CH3, uma substituição T366K (+L351K) emparelhada com substituições do domínio CH3 b L351D/E ou D em qualquer um dentre Y349, L368 ou Y349 e + R355. Em algumas

modalidades, a porção de ligação a PVRIG compreende uma das substituições do par de Biclônicos e a porção de ligação a TIGIT compreende a outra substituição do par de Biclônicos.

[00258] Em algumas modalidades, as variantes estéreis discutidas no presente documento podem ser incorporadas opcional e independentemente de qualquer variante de pI ou outras variantes, como variantes de Fc, variantes de FcRn, etc., em um ou em ambos os monômeros e podem ser independente e opcionalmente incluídas ou excluídas dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção.

2. FORMATOS DE ANTICORPOS BIESPECÍFICOS EXEMPLIFICATIVOS

[00259] Como seria entendido por aqueles versados na técnica e discutido mais completamente abaixo, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-TIGIT/anti-PVRIF da presente invenção podem ocorrer em uma variedade de configurações, conforme fornecido nas Figuras 33 (formatos assimétricos) e 34 (formatos simétricos) (consulte também, Brinkmann e Kontermann, The making of bispecific anticorpos, *MAbs*, 9(2): 182 a 212 (2017); incorporado ao presente documento a título de referência). Em algumas modalidades, os formatos heterodiméricos dos anticorpos biespecíficos anti-TIGIT/anti-PVRIF da invenção podem ter valências diferentes, bem como ser biespecíficos. Em algumas modalidades, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-TIGIT/anti-PVRIF da invenção podem ser bivalentes e biespecíficos, em que um alvo de via de sinalização (por exemplo, PVRIG ou TIGIT) é ligado por uma porção de ligação ou domínio de ligação ao antígeno (ABD) e o outro alvo de via de sinalização (por exemplo, TIGIT ou PVRIG) é ligado por uma segunda porção de ligação ou domínio de ligação ao antígeno (ABD). Em algumas modalidades, os anticorpos heterodiméricos biespecíficos anti-TIGIT/anti-PVRIF da invenção também podem ser trivalentes e biespecíficos, em que o primeiro alvo de via

de sinalização (por exemplo, PVRIG ou TIGIT) é ligado por duas porções de ligação ou domínios de ligação ao antígeno (ABDs) e o segundo alvo de via de sinalização (por exemplo, PVRIG ou TIGIT) por uma segunda porção de ligação ou domínio de ligação ao antígeno (ABD).

[00260] Em algumas modalidades, o formato é qualquer um daqueles fornecidos, por exemplo, nas Figuras 33 e 34, bem como nos documentos WO2015/149077A1 e WO2017/218707, incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Esses formatos também podem ser combinados com qualquer uma das variantes acima.

B. PORÇÃO DE LIGAÇÃO A PVRIG DOS ANTICORPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT

[00261] A ligação específica para PVRIG ou para um epítopo de PVRIG pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma KD de pelo menos cerca de 10^{-4} M, pelo menos cerca de 10^{-5} M, pelo menos cerca de 10^{-6} M, pelo menos cerca de 10^{-7} M, pelo menos cerca de 10^{-8} M, pelo menos cerca de 10^{-9} M, alternativamente pelo menos cerca de 10^{-10} M, pelo menos cerca de 10^{-11} M, pelo menos cerca de 10^{-12} M, ou maior, em que a KD se refere a uma taxa de dissociação de uma interação entre anticorpo e antígeno particular. Tipicamente, um anticorpo que se liga especificamente a um antígeno terá uma KD que é 20, 50, 100, 500, 1.000, 5.000, 10.000 vezes superior ou mais para uma molécula de controle em relação ao antígeno ou epítopo de PVRIG.

[00262] Em geral, para ligação ideal a PVRIG expressa na superfície de células NK e T, os anticorpos têm, de preferência, uma KD menor que 50 nM e, com máxima preferência, menor que 1 nM, menor que 0,1 nM e menor que 1 pM e 0,1 pM, sendo útil nos métodos da invenção.

[00263] Além disso, a ligação específica para um antígeno particular ou epítopo particular pode ser exibida, por exemplo, por um anticorpo que tem uma KA ou Ka para um antígeno ou epítopo de PVRIG de pelo menos

20, 50, 100, 500, 1000, 5.000, 10.000 vezes superior ou mais para o epítopo em relação a um controle, sendo que a KA ou Ka se refere a uma taxa de associação de uma interação particular anticorpo-antígeno.

[00264] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção se ligam ao PVRIG humano com uma K_D de 100 nM ou menos, 50 nM ou menos, 10 nM ou menos ou 1 nM ou menos (ou seja, maior afinidade de ligação) ou 1 pM ou menos, em que K_D é determinada por métodos conhecidos, por exemplo, ressonância de plasmônio de superfície (SPR, por exemplo, ensaios Biacore), ELISA, KINEXA e, mais tipicamente, SPR a 25 º ou 37 ºC.

[00265] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação para os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT pode ser correlacionada com a atividade. Os anticorpos que exibem o sinal máximo mais alto nas células T podem se correlacionar com afinidades na faixa picomolar. Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT podem ser úteis para imunoterapia à base de células T, que tem como base, em parte, sua afinidade. É feita referência a sequências de anticorpos do documento WO2016/134333, incorporado ao presente documento a título de referência e, em particular, aos domínios de ligação ao antígeno anti-PVRIG ressaltados nas Figuras 38 (que representam sequências que ligam PVRIG e bloqueiam a interação de PVRIG e PVRL2; incluídas no presente documento como Figura 4), a Figura 39 (que representa sequências que ligam PVRIG e não bloqueiam a interação de PVRIG e PVRL2; incluídas no presente documento como Figura 5), a Figura 40 (que representa CDRs e dados desses anticorpos; incluídos no presente documento como Figure 6), e a Figura 41 (que representa CDRs de hibridomas que ligam e bloqueiam; incluídos no presente documento como Figura 7), bem como a Figura 35 fornece porções de ligação a PVRIG adicionais para uso nos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Ou seja, as Figuras e Legendas, assim

como as sequências particulares e SEQ ID NO:s de todos os anticorpos CPA.7 e CHA.7 (incluindo CDRs, VH e VL e sequências de comprimento total) do documento WO2016/134333 são expressamente incorporadas ao presente documento.

[00266] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção têm afinidades de ligação (conforme medido com o uso de técnicas ressaltadas no presente documento) na faixa picomolar, por exemplo, de 0,1 a 9 pM, sendo que cerca de 0,2 a cerca de 2 é preferencial e cerca de 0,2 a cerca de 0,5 é de uso particular.

[00267] Os anticorpos PVRIG que podem encontrar uso no fornecimento da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são etiquetados como a seguir. Esses anticorpos PVRIG descritos no presente documento estão etiquetados da seguinte forma. Os anticorpos PVRIG têm números de referência, por exemplo, “CPA.7.013”. Isso representa a combinação das cadeias variáveis leve e pesada, conforme representado nas Figuras 4A a 4AA e nas Figuras 5A a 5H, por exemplo. “CPA.7.013.VH” refere-se à porção variável pesada de CPA.7.013, enquanto “CPA.7.013.VL” é a cadeia leve variável. “CPA.7.013.vhCDR1”, “CPA.7.013.vhCDR2”, “CPA.7.013.vhCDR3”, “CPA.7.013.vlCDR1”, “CPA.7.013.vlCDR2” e “CPA.7.013.vlCDR3” referem-se às CDRs que são indicadas. “CPA.7.013.HC” refere-se a toda a cadeia pesada (por exemplo, domínio variável e constante) dessa molécula e “CPA.7.013.LC” refere-se a toda a cadeia leve (por exemplo, domínio variável e constante) da mesma molécula. “CPA.7.013.H1” se refere a um anticorpo de comprimento total que compreende os domínios variáveis leve e pesado, incluindo o domínio constante de IgG**1 H**umana (desse modo, as sequências H1, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 são mostradas na Figura 9 e 21, por exemplo). Por conseguinte, “CPA.7.013.H2” seria o domínio variável CPA.7.013 vinculado a uma IgG**2 h**umana**.** “CPA.7.013.H3” seria o domínio

variável CPA.7.013 vinculado a uma IgG**3 h**umana e "CPA.7.013.H4" seria o domínio variável CPA.7.013 vinculado a uma IgG**4 h**umana. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma das sequências de anticorpos de PVRIG e/ou sequências de domínio de ligação de antígeno de PVRIG como a porção de ligação de PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00268] Os anticorpos PVRIG que podem encontrar uso no fornecimento da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são etiquetados como a seguir. Os anticorpos têm números de referência, por exemplo, "CHA.7.518.1". Isso representa a combinação das cadeias variáveis leve e pesada, conforme representado na Figura 7, por exemplo, com o entendimento de que esses anticorpos incluem duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. "CPA. 7.518.1.VH" se refere à porção pesada variável de CPA. 7.518.1, ao passo que a "CPA.7.518.1.VL" é a cadeia leve variável. "CPA. 7.518.1.vhCDR1", "CPA.7.518.1.vhCDR2", "CPA. 7.518.1.vhCDR3", "CPA. 7.518.1.vlCDR1", "CPA. 7.518.1.vlCDR2", e "CPA. 7.518.1.vlCDR3", se refere às CDRs que são indicadas. "CPA. 7.518.1.HC" se refere a toda a cadeia pesada (por exemplo, domínio variável e constante) dessa molécula, e" CPA. 7.518.1.LC" se refere à cadeia leve inteira (por exemplo, domínio variável e constante) da mesma molécula. De modo geral, a cadeia leve kappa humana é usada para o domínio constante de cada anticorpo de fago (ou hibridoma humanizado), embora, em algumas modalidades, seja usado o domínio constante leve lambda. "CPA. 7.518.1.H1" se refere a um anticorpo de comprimento total que compreende os domínios variáveis leve e pesado, incluindo o domínio constante de IgG **H**umana **1** (desse modo, a as sequências H1; IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 são mostradas na Figura 21). Desse modo, "CPA. 7.518.1.H2" seria os domínios variáveis de CPA. 7.518.1 ligados a uma IgG**2 H**umana**.** "CPA. 7.518.1.H3" seria os domínios variáveis de CPA. 7.518.1 ligados a uma IgG**3 H**umana e

"CPA. 7.518.1.H4" seria os domínios variáveis de CPA. 7.518.1 ligados a uma IgG**4 H**umana**.** Observa-se que, em alguns casos, as IgGs humanas podem ter mutações adicionais, como descrito abaixo, e isso pode ser observado. Por exemplo, em muitas modalidades, pode haver uma mutação S241P na IgG4 humana, e isso pode ser observado como "CPA. 7.518.1.H4(S241P)", por exemplo. A sequência de IgG4 humana com essa variante de dobradiça S241P é mostrada na Figura 21. Outras variantes potenciais são IgG1 (N297A), (ou outras variantes que eliminam a glicosilação nesse sítio e, portanto, muitas das funções efetoras associadas à ligação de FcγRIIIa), e IgG1 (D265A), o que reduz a ligação aos receptores FcγR. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma das sequências de anticorpos de PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma das sequências do domínio de ligação ao antígeno PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00269] A invenção fornece ainda domínios variáveis pesados e leves, bem como cadeias pesadas e leves de comprimento total, qualquer um dos quais pode ser empregado como parte da porção de ligação de PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00270] Em algumas modalidades, a invenção fornece scFvs que se ligam a PVRIG que compreende um domínio pesado variável e um domínio leve variável ligado por um ligante scFv, conforme ressaltado acima. Os domínios VL e VH podem estar em qualquer orientação, por exemplo, de terminal N a terminal C "VH-ligante-VL" ou "VL-ligante"VH". Os mesmos são nomeados por suas partes de componentes; por exemplo, "scFv-CHA.7.518.1VH-ligante-VL" ou "scFv-CPA. 7.518.1.VL-ligante-VH". Portanto, "scFv-CPA. 7.518.1" pode estar em qualquer orientação. Os

anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender um scFv que se liga a PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00271] A invenção fornece domínios de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de comprimento total, que contêm um número de conjuntos específicos enumerados de 6 CDRs. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer um dos conjuntos de 6 CDRs das sequências de anticorpos de PVRIG fornecidas no presente documento na porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00272] A invenção fornece ainda domínios variáveis pesados e leves, assim como cadeias pesadas e leves de comprimento total.

[00273] Em muitas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são humanos (derivados do fago) e bloqueiam a ligação de PVRIG e PVLR2. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender uma sequência de domínio de ligação ao antígeno e/ou anticorpo PVRIG com capacidade tanto de se ligar quanto de bloquear a interação receptor-ligante, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as CDRs de uma sequência de anticorpo de PVRIG com capacidade tanto de se ligar quanto de bloquear a interação receptor-ligante, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos CPA, bem como as sequências de CDRs, ambos os quais se ligam e bloqueiam a interação receptor-ligante são como a seguir, com seus componentes descritos também, cujas sequências são mostradas na Figura 4:

CPA.7.001, CPA.7.001.VH, CPA.7.001.VL, CPA.7.001.HC, CPA.7.001.LC e CPA.7.001.H1, CPA.7.001.H2, CPA.7.001.H3,

CPA.7.001.H4; CPA.7.001.vhCDR1, CPA.7.001.vhCDR2, CPA.7.001.vhCDR3, CPA.7.001.vlCDR1, CPA.7.001.vlCDR2, e CPA.7.001.vlCDR3;

CPA.7.003, CPA.7.003.VH, CPA.7.003.VL, CPA.7.003.HC, CPA.7.003.LC, CPA.7.003.H1, CPA.7.003.H2, CPA.7.003.H3, CPA.7.003.H4; CPA.7.003.vhCDR1, CPA.7.003.vhCDR2, CPA.7.003.vhCDR3, CPA.7.003.vlCDR1, CPA.7.003.vlCDR2, e CPA.7.003.vlCDR3;

CPA.7.004, CPA.7.004.VH, CPA.7.004.VL, CPA.7.004.HC, CPA.7.004.LC, CPA.7.004.H1, CPA.7.004.H2, CPA.7.004.H3 CPA.7.004.H4; CPA.7.004.vhCDR1, CPA.7.004.vhCDR2, CPA.7.004.vhCDR3, CPA.7.004.vlCDR1, CPA.7.004.vlCDR2, e CPA.7.004.vlCDR3;

CPA.7.006, CPA.7.006.VH, CPA.7.006.VL, CPA.7.006.HC, CPA.7.006.LC, CPA.7.006.H1, CPA.7.006.H2, CPA.7.006.H3 CPA.7.006.H4; CPA.7.006.vhCDR1, CPA.7.006.vhCDR2, CPA.7.006.vhCDR3, CPA.7.006.vlCDR1, CPA.7.006.vlCDR2, e CPA.7.006.vlCDR3;

CPA.7.008, CPA.7.008.VH, CPA.7.008.VL, CPA.7.008.HC, CPA.7.008.LC, CPA.7.008.H1, CPA.7.008.H2, CPA.7.008.H3 CPA.7.008.H4; CPA.7.008.vhCDR1, CPA.7.008.vhCDR2, CPA.7.008.vhCDR3, CPA.7.008.vlCDR1, CPA.7.008.vlCDR2, e CPA.7.008.vlCDR3;

CPA.7.009, CPA.7.009.VH, CPA.7.009.VL, CPA.7.009.HC, CPA.7.009.LC, CPA.7.009.H1, CPA.7.009.H2, CPA.7.009.H3 CPA.7.009.H4; CPA.7.009.vhCDR1, CPA.7.009.vhCDR2, CPA.7.009.vhCDR3, CPA.7.009.vlCDR1, CPA.7.009.vlCDR2, e CPA.7.009.vlCDR3;

CPA.7.010, CPA.7.010.VH, CPA.7.010.VL, CPA.7.010.HC,

CPA.7.010.LC, CPA.7.010.H1, CPA.7.010.H2, CPA.7.010.H3 CPA.7.010.H4; CPA.7.010.vhCDR1, CPA.7.010.vhCDR2, CPA.7.010.vhCDR3, CPA.7.010.vlCDR1, CPA.7.010.vlCDR2, e CPA.7.010.vlCDR3;

CPA.7.011, CPA.7.011.VH, CPA.7.011.VL, CPA.7.011.HC, CPA.7.011.LC, CPA.7.011.H1, CPA.7.011.H2, CPA.7.011.H3 CPA.7.011.H4; CPA.7.011.vhCDR1, CPA.7.011.vhCDR2, CPA.7.011.vhCDR3, CPA.7.011.vlCDR1, CPA.7.011.vlCDR2, e CPA.7.011.vlCDR3;

CPA.7.012, CPA.7.012.VH, CPA.7.012.VL, CPA.7.012.HC, CPA.7.012.LC, CPA.7.012.H1, CPA.7.012.H2, CPA.7.012.H3 CPA.7.012.H4; CPA.7.012.vhCDR1, CPA.7.012.vhCDR2, CPA.7.012.vhCDR3, CPA.7.012.vlCDR1, CPA.7.012.vlCDR2, e CPA.7.012.vlCDR3;

CPA.7.013, CPA.7.013.VH, CPA.7.013.VL, CPA.7.013.HC, CPA.7.013.LC, CPA.7.013.H1, CPA.7.013.H2, CPA.7.013.H3 CPA.7.013.H4; CPA.7.013.vhCDR1, CPA.7.013.vhCDR2, CPA.7.013.vhCDR3, CPA.7.013.vlCDR1, CPA.7.013.vlCDR2, e CPA.7.013.vlCDR3;

CPA.7.014, CPA.7.014.VH, CPA.7.014.VL, CPA.7.014.HC, CPA.7.014.LC, CPA.7.014.H1, CPA.7.014.H2, CPA.7.014.H3 CPA.7.014.H4; CPA.7.014.vhCDR1, CPA.7.014.vhCDR2, CPA.7.014.vhCDR3, CPA.7.014.vlCDR1, CPA.7.014.vlCDR2, e CPA.7.014.vlCDR3;

CPA.7.015, CPA.7.015.VH, CPA.7.015.VL, CPA.7.015.HC, CPA.7.015.LC, CPA.7.015.H1, CPA.7.015.H2, CPA.7.015.H3 CPA.7.015.H4; CPA.7.015.vhCDR1, CPA.7.015.vhCDR2, CPA.7.015.vhCDR3, CPA.7.015.vlCDR1, CPA.7.015.vlCDR2, e CPA.7.015.vlCDR3;

CPA.7.017, CPA.7.017.VH, CPA.7.017.VL, CPA.7.017.HC, CPA.7.017.LC, CPA.7.017H1, CPA.7.017.H2, CPA.7.017.H3 CPA.7.017.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.000171.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2, e CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.018, CPA.7.018.VH, CPA.7.018.VL, CPA.7.018.HC, CPA.7.018.LC, CPA.7.018.H1, CPA.7.018.H2, CPA.7.018.H3 CPA.7.018.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.017.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2, e CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.019, CPA.7.019.VH, CPA.7.019.VL, CPA.7.019.HC, CPA.7.019.LC, CPA.7.019.H1, CPA.7.019.H2, CPA.7.019.H3 CPA.7.019.H4; CPA.7.019.vhCDR1, CPA.7.019.vhCDR2, CPA.7.019.vhCDR3, CPA.7.019.vlCDR1, CPA.7.019.vlCDR2, e CPA.7.019.vlCDR3;

CPA.7.021, CPA.7.021.VH, CPA.7.021.VL, CPA.7.021.HC, CPA.7.021.LC, CPA.7.021.H1, CPA.7.021.H2, CPA.7.021.H3 CPA.7.021.H4; CPA.7.021.vhCDR1, CPA.7.021.vhCDR2, CPA.7.021.vhCDR3, CPA.7.021.vlCDR1, CPA.7.021.vlCDR2, e CPA.7.021.vlCDR3;

CPA.7.022, CPA.7.022.VH, CPA.7.022.VL, CPA.7.022.HC, CPA.7.022.LC, CPA.7.022.H1, CPA.7.022.H2, CPA.7.022.H3 CPA.7.022.H4; CPA.7.022.vhCDR1, CPA.7.022.vhCDR2, CPA.7.002201.vhCDR3, CPA.7.022.vlCDR1, CPA.7.022.vlCDR2, e CPA.7.022.vlCDR3;

CPA.7.023, CPA.7.023.VH, CPA.7.023.VL, CPA.7.023.HC, CPA.7.023.LC, CPA.7.023.H1, CPA.7.023.H2, CPA.7.023.H3 CPA.7.023.H4; CPA.7.023.vhCDR1, CPA.7.023.vhCDR2, CPA.7.023.vhCDR3, CPA.7.023.vlCDR1, CPA.7.023.vlCDR2, e

CPA.7.023.vlCDR3;

CPA.7.024, CPA.7.024.VH, CPA.7.024.VL, CPA.7.024.HC, CPA.7.024.LC, CPA.7.024.H1, CPA.7.024.H2, CPA.7.024.H3 CPA.7.024.H4; CPA.7.024.vhCDR1, CPA.7.024.vhCDR2, CPA.7.024.vhCDR3, CPA.7.024.vlCDR1, CPA.7.024.vlCDR2, e CPA.7.024.vlCDR3;

CPA.7.033, CPA.7.033.VH, CPA.7.033.VL, CPA.7.033.HC, CPA.7.033.LC, CPA.7.033.H1, CPA.7.033.H2, CPA.7.033.H3 CPA.7.033.H4; CPA.7.033.vhCDR1, CPA.7.033.vhCDR2, CPA.7.033.vhCDR3, CPA.7.033.vlCDR1, CPA.7.033.vlCDR2, e CPA.7.033.vlCDR3;

CPA.7.034, CPA.7.034.VH, CPA.7.034.VL, CPA.7.034.HC, CPA.7.034.LC, CPA.7.034.H1, CPA.7.034.H2, CPA.7.034.H3 CPA.7.034.H4; CPA.7.034.vhCDR1, CPA.7.034.vhCDR2, CPA.7.034.vhCDR3, CPA.7.034.vlCDR1, CPA.7.034.vlCDR2, e CPA.7.034.vlCDR3;

CPA.7.036, CPA.7.036.VH, CPA.7.036.VL, CPA.7.036.HC, CPA.7.036.LC, CPA.7.036.H1, CPA.7.036.H2, CPA.7.036.H3 CPA.7.036.H4; CPA.7.036.vhCDR1, CPA.7.036.vhCDR2, CPA.7.036.vhCDR3, CPA.7.036.vlCDR1, CPA.7.036.vlCDR2, e CPA.7.036.vlCDR3;

CPA.7.040, CPA.7.040.VH, CPA.7.040.VL, CPA.7.040.HC, CPA.7.040.LC, CPA.7.040.H1, CPA.7.040.H2, CPA.7.040.H3 e CPA.7.040.H4; CPA.7.040.vhCDR1, CPA.7.040.vhCDR2, CPA.7.040.vhCDR3, CPA.7.040.vlCDR1, CPA.7.040.vlCDR2, e CPA.7.040.vlCDR3;

CPA.7.046, CPA.7.046.VH, CPA.7.046.VL, CPA.7.046.HC, CPA.7.046.LC, CPA.7.046.H1, CPA.7.046.H2, CPA.7.046.H3 CPA.7.046.H4; CPA.7.046.vhCDR1, CPA.7.046.vhCDR2,

CPA.7.046.vhCDR3, CPA.7.046.vlCDR1, CPA.7.046.vlCDR2, e CPA.7.046.vlCDR3;

CPA.7.047, CPA.7.047.VH, CPA.7.047.VL, CPA.7.047.HC, CPA.7.047.LC, CPA.7.047.H1, CPA.7.047.H2, CPA.7.047.H3 CPA.7.047.H4; CPA.7.047.vhCDR1, CPA.7.047.vhCDR2, CPA.7.047.vhCDR3, CPA.7.047.vlCDR1, CPA.7.004701.vlCDR2, e CPA.7.047.vlCDR3;

CPA.7.049, CPA.7.049.VH, CPA.7.049.VL, CPA.7.049.HC, CPA.7.049.LC, CPA.7.049.H1, CPA.7.049.H2, CPA.7.049.H3 CPA.7.049.H4; CPA.7.049.vhCDR1, CPA.7.049.vhCDR2, CPA.7.049.vhCDR3, CPA.7.049.vlCDR1, CPA.7.049.vlCDR2, e CPA.7.049.vlCDR3; e

CPA.7.050, CPA.7.050.VH, CPA.7.050.VL, CPA.7.050.HC, CPA.7.050.LC, CPA.7.050.H1, CPA.7.050.H2, CPA.7.050.H3 CPA.7.050.H4, CPA.7.050.vhCDR1, CPA.7.050.vhCDR2, CPA.7.050.vhCDR3, CPA.7.050.vlCDR1, CPA.7.050.vlCDR2, e CPA.7.050.vlCDR3.

[00274] Além disso, há um número de anticorpos CPA gerados no presente documento que se ligam a PVRIG, mas não bloqueiam a interação de PVRIG e PVLR2. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender uma sequência de domínios de ligação ao antígeno e/ou anticorpo de PVRIG com capacidade de se ligar, mas não bloquear a interação receptor-ligante, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as CDRs de uma sequência de anticorpos de PVRIG de sequência com capacidade de se ligar, mas não de bloquear a interação receptor-ligante, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos CPA, bem como as sequências de CDRs, que se ligam, mas não bloqueiam a

interação receptor-ligante, são os seguintes, com seus componentes descritos também, cujas sequências são mostradas na Figura 4:

CPA.7.028, CPA.7.028.VH, CPA.7.028.VL, CPA.7.028.HC, CPA.7.028.LC, CPA.7.028.H1, CPA.7.028.H2, CPA.7.028.H3 e CPA.7.028.H4; CPA.7.028.vhCDR1, CPA.7.028.vhCDR2, CPA.7.028.vhCDR3, CPA.7.028.vlCDR1, CPA.7.028.vlCDR2, e CPA.7.028.vlCDR3.

[00275] CPA.7.030, CPA.7.030.VH, CPA.7.030.VL, CPA.7.030.HC, CPA.7.030.LC, CPA.7.030.H1, CPA.7.030.H2, CPA.7.030.H3 e CPA.7.030.H4; CPA.7.030.vhCDR1, CPA.7.030.vhCDR2, CPA.7.030.vhCDR3, CPA.7.030.vlCDR1, CPA.7.030.vlCDR2, e CPA.7.030.vlCDR3.

[00276] CPA.7.041, CPA.7.041.VH, CPA.7.041.VL, CPA.7.041.HC, CPA.7.041.LC, CPA.7.041.H1, CPA.7.041.H2, CPA.7.041.H3 e CPA.7.041.H4; CPA.7.041.vhCDR1, CPA.7.041.vhCDR2, CPA.7.041.vhCDR3, CPA.7.041.vlCDR1, CPA.7.041.vlCDR2, e CPA.7.041.vlCDR3.

[00277] CPA.7.016, CPA.7.016.VH, CPA.7.016.VL, CPA.7.016.HC, CPA.7.016.LC, CPA.7.016.H1, CPA.7.016.H2, CPA.7.016.H3 e CPA.7.016.H4; CPA.7.016.vhCDR1, CPA.7.016.vhCDR2, CPA.7.016.vhCDR3, CPA.7.016.vlCDR1, CPA.7.016.vlCDR2, e CPA.7.016.vlCDR3.

[00278] CPA.7.020, CPA.7.020.VH, CPA.7.020.VL, CPA.7.020.HC, CPA.7.020.LC, CPA.7.020.H1, CPA.7.020.H2, CPA.7.020.H3 e CPA.7.020.H4; CPA.7.020.vhCDR1, CPA.7.020.vhCDR2, CPA.7.020.vhCDR3, CPA.7.020.vlCDR1, CPA.7.020.vlCDR2, e CPA.7.020.vlCDR3.

[00279] CPA.7.038, CPA.7.038.VH, CPA.7.038.VL, CPA.7.038.HC, CPA.7.038.LC, CPA.7.038.H1, CPA.7.038.H2, CPA.7.038.H3 e

CPA.7.038.H4; CPA.7.038.vhCDR1, CPA.7.038.vhCDR2, CPA.7.038.vhCDR3, CPA.7.038.vlCDR1, CPA.7.038.vlCDR2, e CPA.7.038.vlCDR3.

[00280] CPA.7.044, CPA.7.044.VH, CPA.7.044.VL, CPA.7.044.HC, CPA.7.044.LC, CPA.7.044.H1, CPA.7.044.H2, CPA.7.044.H3 e CPA.7.044.H4; CPA.7.044.vhCDR1, CPA.7.044.vhCDR2, CPA.7.044.vhCDR3, CPA.7.044.vlCDR1, CPA.7.044.vlCDR2, e CPA.7.044.vlCDR3.

[00281] CPA.7.045, CPA.7.045.VH, CPA.7.045.VL, CPA.7.045.HC, CPA.7.045.LC, CPA.7.045.H1, CPA.7.045.H2, CPA.7.045.H3 e CPA.7.045.H4; CPA.7.045.vhCDR1, CPA.7.045.vhCDR2, CPA.7.045.vhCDR3, CPA.7.045.vlCDR1, CPA.7.045.vlCDR2, e CPA.7.045.vlCDR3.

[00282] Conforme discutido no presente documento, a invenção fornece ainda variantes dos componentes acima, incluindo variantes nas CDR, conforme ressaltado acima. Além disso, cadeias pesadas variáveis podem ser 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências de "VH" no presente documento e/ou podem conter de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. São fornecidas cadeias leves variáveis que podem ser 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências "VL", e/ou conter de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos, ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. De modo semelhante, são fornecidas cadeias pesadas e leves que são 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências de "HC" e "LC" no presente documento e/ou contém de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos, ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma dessas sequências de domínios de ligação ao antígeno e/ou anticorpo PVRIG, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos

biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00283] Além disso, a presente invenção fornece vários anticorpos CHA, que são anticorpos de camundongos gerados a partir de hibridomas. Conforme bem conhecido na técnica, as seis CDRs são úteis quando colocadas ou nas regiões leve e variável e pesada e variável de framework humanas ou quando os domínios variáveis pesado e leve são humanizados.

[00284] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer um dos seguintes conjuntos CHA de CDRs de sequências de anticorpos de PVRIG como parte da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção. Consequentemente, a presente invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT, que compreendem os seguintes conjuntos CHA de CDRs como parte da porção de ligação a PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, cujas sequências são mostradas na Figura 7:

CHA.7.502.vhCDR1, CHA.7.502.vhCDR2, CHA.7.502.vhCDR3, CHA.7.502.vlCDR1, CHA.7.502.vlCDR2, e CHA.7.502.vlCDR3.

[00285] CHA.7.503.vhCDR1, CHA.7.503.vhCDR2, CHA.7.503.vhCDR3, CHA.7.503.vlCDR1, CHA.7.503.vlCDR2, e CHA.7.503.vlCDR3.

[00286] CHA.7.506.vhCDR1, CHA.7.506.vhCDR2, CHA.7.506.vhCDR3, CHA.7.506.vlCDR1, CHA.7.506.vlCDR2, e CHA.7.506.vlCDR3.

[00287] CHA.7.508.vhCDR1, CHA.7.508.vhCDR2, CHA.7.508.vhCDR3, CHA.7.508.vlCDR1, CHA.7.508.vlCDR2, e CHA.7.508.vlCDR3.

[00288] CHA.7.510.vhCDR1, CHA.7.510.vhCDR2, CHA.7.510.vhCDR3, CHA.7.510.vlCDR1, CHA.7.510.vlCDR2, e

CHA.7.510.vlCDR3.

[00289] CHA.7.512.vhCDR1, CHA.7.512.vhCDR2, CHA.7.512.vhCDR3, CHA.7.512.vlCDR1, CHA.7.512.vlCDR2, e CHA.7.512.vlCDR3.

[00290] CHA.7.514.vhCDR1, CHA.7.514.vhCDR2, CHA.7.514.vhCDR3, CHA.7.514.vlCDR1, CHA.7.514.vlCDR2, e CHA.7.514.vlCDR3.

[00291] CHA.7.516.vhCDR1, CHA.7.516.vhCDR2, CHA.7.516.vhCDR3, CHA.7.516.vlCDR1, CHA.7.516.vlCDR2, e CHA.7.516.vlCDR3.

[00292] CHA.7.518.vhCDR1, CHA.7.518.vhCDR2, CHA.7.518.vhCDR3, CHA.7.518.vlCDR1, CHA.7.518.vlCDR2, e CHA.7.518.vlCDR3.

[00293] CHA.7.520_1.vhCDR1, CHA.7.520_1.vhCDR2, CHA.7.520_1.vhCDR3, CHA.7.520_1.vlCDR1, CHA.7.520_1.vlCDR2, e CHA.7.520_1.vlCDR3.

[00294] CHA.7.520_2.vhCDR1, CHA.7.520_2.vhCDR2, CHA.7.520_2.vhCDR3, CHA.7.520_2.vlCDR1, CHA.7.520_2.vlCDR2, e CHA.7.520_2.vlCDR3.

[00295] CHA.7.522.vhCDR1, CHA.7.522.vhCDR2, CHA.7.522.vhCDR3, CHA.7.522.vlCDR1, CHA.7.522.vlCDR2, e CHA.7.522.vlCDR3.

[00296] CHA.7.524.vhCDR1, CHA.7.524.vhCDR2, CHA.7.524.vhCDR3, CHA.7.524.vlCDR1, CHA.7.524.vlCDR2, e CHA.7.524.vlCDR3.

[00297] CHA.7.526.vhCDR1, CHA.7.526.vhCDR2, CHA.7.526.vhCDR3, CHA.7.526.vlCDR1, CHA.7.526.vlCDR2, e CHA.7.526.vlCDR3.

[00298] CHA.7.527.vhCDR1, CHA.7.527.vhCDR2,

CHA.7.527.vhCDR3, CHA.7.527.vlCDR1, CHA.7.527.vlCDR2, e CHA.7.527.vlCDR3.

[00299] CHA.7.528.vhCDR1, CHA.7.528.vhCDR2, CHA.7.528.vhCDR3, CHA.7.528.vlCDR1, CHA.7.528.vlCDR2, e CHA.7.528.vlCDR3.

[00300] CHA.7.530.vhCDR1, CHA.7.530.vhCDR2, CHA.7.530.vhCDR3, CHA.7.530.vlCDR1, CHA.7.530.vlCDR2, e CHA.7.530.vlCDR3.

[00301] CHA.7.534.vhCDR1, CHA.7.534.vhCDR2, CHA.7.534.vhCDR3, CHA.7.534.vlCDR1, CHA.7.534.vlCDR2, e CHA.7.534.vlCDR3.

[00302] CHA.7.535.vhCDR1, CHA.7.535.vhCDR2, CHA.7.535.vhCDR3, CHA.7.535.vlCDR1, CHA.7.535.vlCDR2, e CHA.7.535.vlCDR3.

[00303] CHA.7.537.vhCDR1, CHA.7.537.vhCDR2, CHA.7.537.vhCDR3, CHA.7.537.vlCDR1, CHA.7.537.vlCDR2, e CHA.7.537.vlCDR3.

[00304] CHA.7.538_1.vhCDR1, CHA.7.538_1.vhCDR2, CHA.7.538_1.vhCDR3, CHA.7.538_1.vlCDR1, CHA.7.538_1.vlCDR2, e CHA.7.538_1.vlCDR3.

[00305] CHA.7.538_2.vhCDR1, CHA.7.538_2.vhCDR2, CHA.7.538_2.vhCDR3, CHA.7.538_2.vlCDR1, CHA.7.538_2.vlCDR2, e CHA.7.538_2.vlCDR3.

[00306] CHA.7.543.vhCDR1, CHA.7.543.vhCDR2, CHA.7.543.vhCDR3, CHA.7.543.vlCDR1, CHA.7.543.vlCDR2, e CHA.7.543.vlCDR3.

[00307] CHA.7.544.vhCDR1, CHA.7.544.vhCDR2, CHA.7.544.vhCDR3, CHA.7.544.vlCDR1, CHA.7.544.vlCDR2, e CHA.7.544.vlCDR3.

[00308] CHA.7.545.vhCDR1, CHA.7.545.vhCDR2, CHA.7.545.vhCDR3, CHA.7.545.vlCDR1, CHA.7.545.vlCDR2, e CHA.7.545.vlCDR3.

[00309] CHA.7.546.vhCDR1, CHA.7.546.vhCDR2, CHA.7.546.vhCDR3, CHA.7.546.vlCDR1, CHA.7.546.vlCDR2, e CHA.7.546.vlCDR3.

[00310] CHA.7.547.vhCDR1, CHA.7.547.vhCDR2, CHA.7.547.vhCDR3, CHA.7.547.vlCDR1, CHA.7.547.vlCDR2, e CHA.7.547.vlCDR3.

[00311] CHA.7.548.vhCDR1, CHA.7.548.vhCDR2, CHA.7.548.vhCDR3, CHA.7.548.vlCDR1, CHA.7.548.vlCDR2, e CHA.7.548.vlCDR3.

[00312] CHA.7.549.vhCDR1, CHA.7.549.vhCDR2, CHA.7.549.vhCDR3, CHA.7.549.vlCDR1, CHA.7.549.vlCDR2, e CHA.7.549.vlCDR3.

[00313] CHA.7.550.vhCDR1, CHA.7.550.vhCDR2, CHA.7.550.vhCDR3, CHA.7.550.vlCDR1, CHA.7.550.vlCDR2, e CHA.7.550.vlCDR3.

[00314] CHA.7.518.4.vhCDR1, CHA.7.518.4.vhCDR2, CHA.7.518.4.vhCDR3, CHA.7.518.4.vlCDR1, CHA.7.518.4.vlCDR2, e CHA.7.518.4.vlCDR3.

[00315] Como acima, esses conjuntos de CDRs também podem ser variantes de aminoácidos como descrito acima.

[00316] Além disso, as regiões de framework das cadeias leves e pesada variáveis podem ser humanizadas, conforme é conhecido na técnica (com variantes ocasionais geradas nas CDRs, conforme necessário) e, assim, podem ser geradas variantes humanizadas das cadeias VH e VL das Figuras 7A a 7DD. Além disso, os domínios variáveis pesados e leves humanizados podem ser fundidos com regiões constantes humanas, tais como as regiões

constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

[00317] Em particular, conforme é conhecido na técnica, as cadeias de VH e VL de camundongo podem ser humanizadas, conforme é conhecido na técnica, por exemplo, com o uso do programa IgBLAST do site da web da NCBI, como descrito em Ye et al. Nucleic Acids Res. 41:W34-W40 (2013), incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade para métodos de humanização. O IgBLAST toma uma sequência VH e/ou VL de camundongo e compara a mesma a uma biblioteca de sequências de linhagens germinativas conhecidas. Conforme mostrado no presente documento, para as sequências humanizadas geradas no presente documento, as bases de dados utilizadas foram os genes VH humanos IMGT (F+ORF, 273 sequências de linhagens germinativas) e genes VL kappa humanos IMGT (F'+ORF, 74 sequências de linhagens germinativas). Foram escolhidas cinco sequências de CHAs exemplificativas: CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2 e CHA.7.524 (consulte as Figuras 7A a 7DD para as sequências VH e VL). Para essa modalidade da humanização, a linhagem germinativa humana IGHV1-46 (alelo 1) foi escolhida para todas as 5 como a sequência de aceitação e para a região de ligação IGHJ4 (alelo 1) de cadeia pesada humana (gene J). Para três dentre quatro (CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 e CHA.7.538_2), a linhagem germinativa humana IGKV1-39 (alelo 1) foi escolhida como a sequência aceitadora, e a cadeia leve humana IGKJ2 (alelo1) (gene J) foi escolhida. O gene J foi escolhido a partir de sequências da região de união humana compiladas em IMGT®, o sistema internacional de informação ImMunoGeneTics em www.imgt.org. As CDRs foram definidas de acordo com a definição do AbM (consultar www.bioinfo.org.uk/abs/). As Figuras 11A a 11I representam sequências humanizadas, bem como algumas mudanças em potencial para otimizar a ligação a PVRIG. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma dessas sequências de domínios

de ligação ao antígeno ou anticorpo PVRIG humanizado, como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as sequências de anticorpos CHA.7.518 PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as sequências de anticorpos CHA.7.530 PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as sequências de anticorpos CHA.7.538_1 PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as sequências de anticorpos CHA.7.538_2 PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender as sequências de anticorpos CHA.7.518.4 PVRIG como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00318] Os anticorpos humanizados específicos de anticorpos CHA incluem aqueles mostrados nas Figuras 11A a 11I, Figuras 12A a 12E e Figura 13. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender sequências de anticorpos CHA PVRIG, como mostrado nas Figuras 11A a 11I, Figuras 12A a 12E e na Figura 13 como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Como irá ser observado por aqueles na técnica, cada sequência variável pesada humanizada (**P**esada **H**umanizada; HH) e variável leve (**L**eve **H**umanizada, HL) pode ser combinada com as regiões constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. Ou seja, CHA.7.518.HH1 é a primeira cadeia pesada variável humanizada e CHA.7.518.HH1.**1** representa a cadeia pesada de comprimento

total, que compreende a sequência humanizada "HH1" com uma região constante de IgG **1** (CHA.7.518.HH1.**2** é CHA.7.518.HH1 com IgG**2,** etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as sequências de PVRIG fornecidas nas Figuras 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26 e/ou 40 como a porção de ligação a PVRIG.

[00319] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PVRIG da presente invenção incluem anticorpos anti-PVRIG em que as sequências V_H e V_L de diferentes anticorpos anti-PVRIG podem ser "misturadas e combinadas" para criar outros anticorpos anti-PVRIG. A ligação de PVRIG de tais anticorpos "misturados" pode ser testada com o uso dos ensaios de ligação descritos acima (por exemplo, ELISAs). Em algumas modalidades, quando as cadeias V_H e V_L são misturadas e compatibilizadas, uma sequência V_H de um pareamento V_H/V_L é substituída por uma sequência V_H estruturalmente semelhante. De igual modo, em algumas modalidades, uma sequência V_L de um pareamento V_H/V_L particular é substituída por uma sequência V_L estruturalmente semelhante. Por exemplo, as sequências V_H e V_L de anticorpos homólogos são particularmente adequadas para misturar e compatibilizar. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender sequências de PVRIG V_H e V_L de diferentes anticorpos anti-PVRIG que foram "misturados e combinados" como a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00320] Consequentemente, os anticorpos da invenção podem compreender sequências de aminoácidos de CDR selecionadas a partir do grupo que consiste em (a) sequências conforme listado no presente documento; (b) sequências que são diferentes daquelas sequências de aminoácidos de CDR especificadas em (a) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais substituições de aminoácido; (c) sequências de aminoácidos com 90% ou mais, 95% ou mais, 98% ou mais, ou 99% ou mais de identidade de sequências com as sequências especificadas em (a) ou (b); (d) um

polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que tem uma sequência de ácidos nucleicos que codifica os aminoácidos conforme listado no presente documento. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender sequências de CDRs variantes de PVRIG como parte da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00321] Adicionalmente, incluídos na definição de anticorpos PVRIG, estão anticorpos que compartilham a identidade com os anticorpos PVRIG enumerados no presente documento enumerados. Ou seja, em determinadas modalidades, um anticorpo anti-PVRIG, de acordo com a invenção, compreende regiões variáveis de cadeia pesada e leve que compreende sequências de aminoácidos que são homólogas a sequências de aminoácidos anti-PVRIG isoladas de moléculas imunes anti-PVRIG preferenciais, respectivamente, em que os anticorpos retêm as propriedades funcionais desejadas dos anticorpos anti-PVRIG parentais. A porcentagem de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências (por exemplo, % de homologia = nº de posições idênticas/nº total de posições X 100), considerando o número de intervalos e o comprimento de cada lacuna, que precisam ser introduzidos para o alinhamento ideal das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação da porcentagem de identidade entre duas sequências podem ser realizadas com o uso de um algoritmo matemático, como descrito nos exemplos não limitativos abaixo. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender regiões variáveis de cadeia pesada e leve que compreendem sequências de aminoácidos que são homólogas às sequências isoladas de aminoácidos de anti-PVRIG, como descrito no presente documento.

[00322] A porcentagem de identidade entre duas sequências de aminoácidos pode ser determinada com o uso do algoritmo de E. Meyers e W.

Miller (*Comput. Appl. Biosci.,* 4: 11 a 17 (1988)) que foi incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0), com o uso de uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de intervalo de 12 e uma penalidade de lacuna igual a 4. Adicionalmente, a identidade percentual entre duas sequências de aminoácidos pode ser determinada usando-se o algoritmo de Needleman e Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48:444 a 453 (1970)) que foi incorporado ao programa GAP no pacote de software GCG (comercialmente disponível), com o uso de uma matriz Blossum 62 ou de uma matriz PAM250 e um peso de lacuna de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e um peso de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[00323] Adicional ou alternativamente, as sequências de proteínas da presente invenção podem ser usadas ainda como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar sequências relacionadas. Tais pesquisas podem ser realizadas com o uso do programa XBLAST (versão 2.0) de Altschul, et al. (1990) *J Mol. Biol.* 215:403 a 410. As pesquisas de proteína BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, pontuação=50, comprimento de palavra=3 para obter sequências de aminoácidos homólogas às moléculas de anticorpo de acordo com pelo menos algumas modalidades da invenção. A fim de obter alinhamentos com intervalos para efeitos de comparação, o Gapped BLAST pode ser utilizado como descrito em Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3.389 a 3.402. Durante a utilização dos programas BLAST e Gapped BLAST, os parâmetros padrão dos respectivos programas (por exemplo, XBLAST e NBLAST) podem ser usados.

[00324] De modo geral, a porcentagem de identidade para comparação entre anticorpos PVRIG é de pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, sendo que pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de porcentagem de identidade é preferencial. A identidade porcentual pode estar presente ao longo de toda a sequência de aminoácidos, por exemplo, toda a

cadeia pesada ou leve ou ao longo de uma porção das cadeias. Por exemplo, incluídos na definição dos anticorpos anti-PVRIG da invenção são aqueles que compartilham identidade ao longo de toda a região variável (por exemplo, em que a identidade é 95% ou 98% idêntica ao longo das regiões variáveis), ou ao longo de toda a região constante, ou apenas ao longo do domínio de Fc. Em particular, a invenção fornece os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a PVRIG ou domínios de ligação ao antígeno com pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, com pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade, sendo preferencial, com o anticorpo CHA.7.518.4.

[00325] Além disso, também estão incluídas sequências que podem ter as CDRs idênticas, porém, mudanças no domínio variável (ou cadeia inteira pesada ou leve). Por exemplo, os anticorpos PVRIG incluem aqueles com CDRs idênticas àquelas mostradas nas Figuras 8A a 8D, porém, cuja identidade ao longo da região variável pode ser menor, por exemplo, 95 ou 98% idêntica. Em particular, a invenção fornece anticorpos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a PVRIG ou domínios de ligação ao antígeno com CDRs idênticas a CHA.7.518.4, mas com regiões de framework que são 95% ou 98% idênticas a CHA.7.518.4.

[00326] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender CDRs idênticas àquelas mostrados nas Figuras 8A a 8D como parte da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00327] Além disso, também estão incluídas sequências que podem ter as CDRs idênticas, porém, mudanças no domínio variável (ou cadeia inteira pesada ou leve). Por exemplo, os anticorpos PVRIG incluem aqueles com CDRs idênticas àquelas mostradas nas Figuras 35A a 35D, porém, cuja identidade ao longo da região variável pode ser menor, por exemplo, 95 ou 98% idêntica.

[00328] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender CDRs idênticas àquelas mostrados nas Figuras 35A a 35D como parte da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00329] Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG é de um anticorpo anti-PVRIG conforme fornecido no documento WO 2017/041004 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a porção de ligação a PVRIG é de um anticorpo anti-PVRIG conforme fornecido no documento WO 2018/017864 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

1. ANTICORPOS PVRIG QUE COMPETEM PELA LIGAÇÃO COM OS ANTICORPOS ENUMERADOS

[00330] A presente invenção fornece não apenas os anticorpos enumerados, como também anticorpos adicionais que competem com os anticorpos enumerados (os números de CPA e CHA enumerado no presente documento que se ligam especificamente a PVRIG) para se ligarem especificamente à molécula de PVRIG. Os anticorpos PVRIG da invenção “se agrupam” em diferentes compartimentos de epítopos. Existem quatro compartimentos separados descritos no presente documento; 1) o compartimento de epítopo no qual CPA.7.002, CPA.7.003, CPA.7.005, CPA.7.007, CPA.7.010, CPA.7.012, CPA.7.015, CPA.7.016, CPA.7.017, CPA.7.019, CPA.7.020, CPA.7.021, CPA.7.024, CPA.7.028, CPA.7.032, CPA.7.033, CPA.7.036, CPA.7.037, CPA.7.038, CPA.7.043, CPA.7.046 e CPA.7.041, todos se enquadram; 2) o compartimento de epítopo no qual CPA.7.004, CPA.7.009, CPA.7.011, CPA.7.014, CPA.7.018, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.034, CPA.7.040, CPA.7.045 e CPA.7.047, todos se enquadram; 3) CPA.7.039, que define a distinção entre o compartimento 1 e o compartimento 2, em que o compartimento 1 bloqueia a ligação de

CPA.7.039 e o compartimento 2 ensanduicha o ligante com CPA.7.039 e o compartimento 4) com CPA.7.050. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender anticorpos PVRIG e/ou sequências de domínios de ligação ao antígeno que têm capacidade de competir com os anticorpos enumerados (os números CPA e CHA enumerados no presente documento que se ligam especificamente a PVRIG) como parte da porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00331] Assim, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT, em que a porção de ligação a PVRIG dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT tem capacidade de competir pela ligação com anticorpos que estão no compartimento 1, com anticorpos que estão no compartimento 2, com anticorpos que estão no compartimento 3 e/ou com anticorpos que estão no compartimento 4.

[00332] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT adicionais que competem com os anticorpos enumerados são gerados, conforme é conhecido na técnica e geralmente descrito abaixo. Estudos de ligação competitiva podem ser realizado conforme conhecido na técnica, geralmente com o uso de ensaios de ligação SPR/Biacore®, assim como ensaios ELISA e ensaios com base celular.

C. PORÇÃO DE LIGAÇÃO A TIGIT DOS ANTICORPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT

[00333] Os anticorpos biespecíficos anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT descritos no presente documentos podem compreender um anticorpo TIGIT e/ou sequência de domínio de ligação ao antígeno como parte da porção de ligação a TIGIT, em que os anticorpos TIGIT são etiquetados como a seguir. Tais anticorpos TIGIT têm números de referência, por exemplo, “CPA.9.086”. Isso representa a combinação das cadeias variáveis leve e pesada, conforme representado na Figura 23, por exemplo, com o

entendimento de que esses anticorpos incluem duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. “CPA.9.086.VH” refere-se à porção variável pesada de CPA.9.086, enquanto “CPA.9.086.VL” é a cadeia leve variável. “CPA.9.086.vhCDR1”, “CPA.9.086.vhCDR2”, “CPA.9.086.vhCDR3”, “CPA.9.086.vlCDR1”, “CPA.9.086.vlCDR2”, e “CPA.9.086.vlCDR3”, se referem às CDRs que são indicadas. “CPA.9.086.HC” refere-se a toda a cadeia pesada (por exemplo, domínio variável e constante) dessa molécula e “CPA.9.086.LC” refere-se a toda a cadeia leve (por exemplo, domínio variável e constante) da mesma molécula. De modo geral, a cadeia leve kappa humana é usada para o domínio constante de cada anticorpo de fago (ou hibridoma humanizado), embora, em algumas modalidades, seja usado o domínio constante leve lambda. “CPA.9.086.H1” se refere a um anticorpo de comprimento total que compreende os domínios variáveis leve e pesado, incluindo o domínio constante de IgG**1 H**umana (desse modo, as sequências H1, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 são mostradas na Figura 9 e 21). Por conseguinte, “CPA.9.086.H2” seria os domínios variáveis de CPA.9.086 ligado a uma IgG**2 H**umana**.** “CPA.9.086.H3” seria o domínio variável de CPA.9.086 ligado a uma IgG**3 H**umana e “CPA.9.086.H4” seria o domínio variável de CPA.9.086 ligado a uma IgG**4 H**umana. Observa-se que, em alguns casos, as IgGs humanas podem ter mutações adicionais, como descrito abaixo, e isso pode ser observado. Por exemplo, em muitas modalidades, pode haver uma mutação S241P na IgG4 humana, e isto pode ser observado como “CPA.9.086.H4(S241P)” por exemplo. A sequência de IgG4 humana com essa variante de dobradiça S241P é mostrada na Figura 21. Outras variantes potenciais são IgG1 (N297A), (ou outras variantes que eliminam a glicosilação nesse sítio e, portanto, muitas das funções efetoras associadas à ligação de FcγRIIIa), e IgG1 (D265A), o que reduz a ligação aos receptores FcγR. Os anticorpos biespecíficos anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer uma das sequências de domínio de

anticorpo TIGIT como a porção de ligação a TIGIT dos anticorpos biespecíficos anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno de TIGIT como a porção de ligação a TIGIT dos anticorpos biespecíficos anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT.

[00334] A invenção fornece ainda domínios variáveis pesados e leves, assim como cadeias pesadas e leves de comprimento total.

[00335] Em algumas modalidades, a invenção fornece scFvs que se ligam ao TIGIT que compreende um domínio pesado variável e um domínio leve variável ligado por um ligante scFv, conforme delineado acima. Os domínios VL e VH podem estar em qualquer orientação, por exemplo, de terminação N à terminação C "VH-ligante-VL" ou "VL-ligante-VH". Os mesmos são nomeados pelas partes de componente; por exemplo, "scFv-CPA 9.086.VH-ligante-VL" ou "scFv-CPA.9.086.VL-ligante-VH". Portanto, "scFv-CPA.9.086" pode estar em qualquer orientação. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender quaisquer scFvs que se ligam a TIGIT como parte da porção de ligação a TIGIT dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem compreender quaisquer scFvs que se ligam a TIGIT como parte do domínio de ligação ao antígeno de TIGIT dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT. Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as sequências de PVRIG fornecidas na Figura 26 como a porção de ligação a PVRIG. Em muitas modalidades, os anticorpos da invenção são humanos (derivados do fago) e bloqueiam a ligação de TIGIT e PVR. Conforme mostrado nas Figuras 3 e 4, os anticorpos CPA que tanto se ligam quanto bloqueiam a interação entre receptor-ligante são como abaixo, com seus componentes ressaltados também (conforme discutido na seção

"Sequência", as sequências de todas, exceto os construtos de scFv, estão na listagem de sequências, bem como fornecidos na Figura 24):

CPA.9.018, CPA.9.018.VH, CPA.9.018.VL, CPA.9.018.HC, CPA.9.018.LC, CPA.9.018.H1, CPA.9.018.H2, CPA.9.018.H3, CPA.9.018.H4; CPA.9.018.H4(S241P); CPA.9.018.vhCDR1, CPA.9.018.vhCDR2, CPA.9.018.vhCDR3, CPA.9.018.vlCDR1, CPA.9.018.vlCDR2, CPA.9.018.vlCDR3 e scFv-CPA.9.018;

CPA.9.027, CPA.9.027.VH, CPA.9.027.VL, CPA.9.027.HC, CPA.9.027.LC, CPA.9.027.H1, CPA.9.027.H2, CPA.9.027.H3, CPA.9.027.H4; CPA.9.018.H4(S241P); CPA.9.027.vhCDR1, CPA.9.027.vhCDR2, CPA.9.027.vhCDR3, CPA.9.027.vlCDR1, CPA.9.027.vlCDR2, CPA.9.027.vlCDR3 e scFv-CPA.9.027;

CPA.9.049, CPA.9.049.VH, CPA.9.049.VL, CPA.9.049.HC, CPA.9.049.LC, CPA.9.049.H1, CPA.9.049.H2, CPA.9.049.H3; CPA.9.049.H4; CPA.9.049.H4(S241P); CPA.9.049.vhCDR1, CPA.9.049.vhCDR2, CPA.9.049.vhCDR3, CPA.9.049.vlCDR1, CPA.9.049.vlCDR2, CPA.9.049.vlCDR3 e scFv-CPA.9.049;

CPA.9.057, CPA.9.057.VH, CPA.9.057.VL, CPA.9.057.HC, CPA.9.057.LC, CPA.9.057.H1, CPA.9.057.H2, CPA.9.057.H3; CPA.9.057.H4; CPA.9.057.H4(S241P); CPA.9.057.vhCDR1, CPA.9.057.vhCDR2, CPA.9.057.vhCDR3, CPA.9.057.vlCDR1, CPA.9.057.vlCDR2, CPA.9.057.vlCDR3 e scFv-CPA.9.057;

CPA.9.059, CPA.9.059.VH, CPA.9.059.VL, CPA.9.059.HC, CPA.9.059.LC, CPA.9.059.H1, CPA.9.059.H2, CPA.9.059.H3; CPA.9.059.H4; CPA.9.059.H4(S241P); CPA.9.059.vhCDR1, CPA.9.059.vhCDR2, CPA.9.059.vhCDR3, CPA.9.059.vlCDR1, CPA.9.059.vlCDR2, CPA.9.059.vlCDR3 e scFv-CPA.9.059;

CPA.9.083, CPA.9.083.VH, CPA.9.083.VL, CPA.9.083.HC, CPA.9.083.LC, CPA.9.083.H1, CPA.9.083.H2, CPA.9.083.H3;

CPA.9.083.H4; CPA.9.083.H4(S241P); CPA.9.083.vhCDR1, CPA.9.083.vhCDR2, CPA.9.083.vhCDR3, CPA.9.083.vlCDR1, CPA.9.083.vlCDR2, CPA.9.083.vlCDR3 e scFv-CPA.9.083;

CPA.9.086, CPA.9.086.VH, CPA.9.086.VL, CPA.9.086.HC, CPA.9.086.LC, CPA.9.086.H1, CPA.9.086.H2, CPA.9.086.H3; CPA.9.086.H4; CPA.9.086.H4(S241P); CPA.9.086.vhCDR1, CPA.9.086.vhCDR2, CPA.9.086.vhCDR3, CPA.9.086.vlCDR1, CPA.9.086.vlCDR2, CPA.9.086.vlCDR3 e scFv-CPA.9.086;

CPA.9.089, CPA.9.089.VH, CPA.9.089.VL, CPA.9.089.HC, CPA.9.089.LC, CPA.9.089.H1, CPA.9.089.H2, CPA.9.089.H3; CPA.9.089.H4; CPA.9.089.H4(S241P); CPA.9.089.vhCDR1, CPA.9.089.vhCDR2, CPA.9.089.vhCDR3, CPA.9.089.vlCDR1, CPA.9.089.vlCDR2, CPA.9.089.vlCDR3 e scFv-CPA.9.089;

CPA.9.093, CPA.9.093.VH, CPA.9.093.VL, CPA.9.093.HC, CPA.9.093.LC, CPA.9.093.H1, CPA.9.093.H2, CPA.9.093.H3; CPA.9.093.H4; CPA.9.093.H4(S241P); CPA.9.093.vhCDR1, CPA.9.093.vhCDR2, CPA.9.093.vhCDR3, CPA.9.093.vlCDR1, CPA.9.093.vlCDR2, CPA.9.093.vlCDR3 e scFv-CPA.9.093;

CPA.9.101, CPA.9.101.VH, CPA.9.101.VL, CPA.9.101.HC, CPA.9.101.LC, CPA.9.101.H1, CPA.9.101.H2, CPA.9.101.H3; CPA.9.101.H4; CPA.9.101.H4(S241P); CPA.9.101.vhCDR1, CPA.9.101.vhCDR2, CPA.9.101.vhCDR3, CPA.9.101.vlCDR1, CPA.9.101.vlCDR2, CPA.9.101.vlCDR3 e scFv-CPA.9.101; e

CPA.9.103, CPA.9.103.VH, CPA.9.103.VL, CPA.9.103.HC, CPA.9.103.LC, CPA.9.103.H1, CPA.9.103.H2, CPA.9.103.H3; CPA.9.103.H4; CPA.9.103.H4(S241P); CPA.9.103.vhCDR1, CPA.9.103.vhCDR2, CPA.9.103.vhCDR3, CPA.9.103.vlCDR1, CPA.9.103.vlCDR2, CPA.9.103.vlCDR3 e scFv-CPA.9.103.

[00336] Além disso, a presente invenção fornece vários anticorpos

CHA, que são anticorpos de camundongos gerados a partir de hibridomas. Como é bem conhecido na técnica, as seis CDRs são úteis quando colocadas em qualquer uma das regiões variáveis pesadas e variáveis leves da estrutura humana ou quando os domínios variáveis pesado e leve são humanizados. Portanto a presente invenção fornece anticorpos, em geral, domínios de scFv ou de comprimento total, que compreendem os seguintes conjuntos de CDRs, cujas sequências são mostradas na Figura 23 e/ou na listagem de sequências:

CHA.9.536.1, CHA.9.536.1.VH, CHA.9.536.1.VL, CHA.9.536.1.HC, CHA.9.536.1.LC, CHA.9.536.1.H1, CHA.9.536.1.H2, CHA.9.536.1.H3; CHA.9.536.1.H4, CHA.9.536.1.H4(S241P), CHA.9.536.1.vhCDR1, CHA.9.536.1.vhCDR2, CHA.9.536.1.vhCDR3, CHA.9.536.1.vlCDR1, CHA.9.536.1.vlCDR2 e CHA.9.536.1.vhCDR3;

CHA.9.536.3, CHA.9.536.3.VH, CHA.9.536.3.VL, CHA.9.536.3.HC, CHA.9.536.3.LC, CHA.9.536.3.H1, CHA.9.536.3.H2, CHA.9.536.3.H3; CHA.9.536.3.H4, CHA.9.536.3.H4(S241P); CHA.9.536.3.vhCDR1, CHA.9.536.3.vhCDR2, CHA.9.536.3.vhCDR3, CHA.9.536.3.vlCDR1, CHA.9.536.3.vlCDR2 e CHA.9.536.3.vhCDR3;

CHA.9.536.4, CHA.9.536.4.VH, CHA.9.536.4.VL, CHA.9.536.4.HC, CHA.9.536.4.LC, CHA.9.536.4.H1, CHA.9.536.4.H2, CHA.9.536.4.H3; CHA.9.536.4.H4, CHA.9.536.4.H4(S241P), CHA.9.536.4.vhCDR1, CHA.9.536.4.vhCDR2, CHA.9.536.4.vhCDR3, CHA.9.536.4.vlCDR1, CHA.9.536.4.vlCDR2 e CHA.9.536.4.vhCDR3;

CHA.9.536.5, CHA.9.536.5.VH, CHA.9.536.5.VL, CHA.9.536.5.HC, CHA.9.536.5.LC, CHA.9.536.5.H1, CHA.9.536.5.H2, CHA.9.536.5.H3; CHA.9.536.5.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P), CHA.9.536.5.vhCDR1, CHA.9.536.5.vhCDR2, CHA.9.536.5.vhCDR3, CHA.9.536.5.vlCDR1, CHA.9.536.5.vlCDR2 e CHA.9.536.5.vhCDR3;

CHA.9.536.6, CHA.9.536.6.VH, CHA.9.536.6.VL, CHA.9.536.6.HC, CHA.9.536.6.LC, CHA.9.536.6.H1, CHA.9.536.6.H2,

CHA.9.536.6.H3; CHA.9.536.6.H4, CHA.9.536.6.vhCDR1, CHA.9.536.6.vhCDR2, CHA.9.536.6.vhCDR3, CHA.9.536.6.vlCDR1, CHA.9.536.6.vlCDR2 e CHA.9.536.6.vhCDR3;

CHA.9.536.7, CHA.9.536.7.VH, CHA.9.536.7.VL, CHA.9.536.7.HC, CHA.9.536.7.LC, CHA.9.536.7.H1, CHA.9.536.7.H2, CHA.9.536.7.H3; CHA.9.536.7.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P); CHA.9.536.7.vhCDR1, CHA.9.536.7.vhCDR2, CHA.9.536.7.vhCDR3, CHA.9.536.7.vlCDR1, CHA.9.536.7.vlCDR2 e CHA.9.536.7.vhCDR3;

CHA.9.536.8, CHA.9.536.8.VH, CHA.9.536.8.VL, CHA.9.536.8.HC, CHA.9.536.8.LC, CHA.9.536.8.H1, CHA.9.536.8.H2, CHA.9.536.8.H3; CHA.9.536.8.H4, CHA.9.536.8.H4(S241P), CHA.9.536.8.vhCDR1, CHA.9.536.8.vhCDR2, CHA.9.536.8.vhCDR3, CHA.9.536.8.vlCDR1, CHA.9.536.8.vlCDR2 e CHA.9.536.8.vhCDR3;

CHA.9.560.1, CHA.9.560.1VH, CHA.9.560.1.VL, CHA.9.560.1.HC, CHA.9.560.1.LC, CHA.9.560.1.H1, CHA.9.560.1.H2, CHA.9.560.1.H3; CHA.9.560.1.H4, CHA.9.560.1.H4(S241P), CHA.9.560.1.vhCDR1, CHA.9.560.1.vhCDR2, CHA.9.560.1.vhCDR3, CHA.9.560.1.vlCDR1, CHA.9.560.1.vlCDR2 e CHA.9.560.1.vhCDR3;

CHA.9.560.3, CHA.9.560.3VH, CHA.9.560.3.VL, CHA.9.560.3.HC, CHA.9.560.3.LC, CHA.9.560.3.H1, CHA.9.560.3.H2, CHA.9.560.3.H3; CHA.9.560.3.H4, CHA.9.560.3.H4(S241P); CHA. 9.560. 3.vhCDR1, CHA. 9.560. 3.vhCDR2, CHA.9.560.3.vhCDR3, CHA.9.560.3.vlCDR1, CHA.9.560.3.vlCDR2 e CHA.9.560.3.vhCDR3;

CHA.9.560.4, CHA.9.560.4VH, CHA.9.560.4.VL, CHA.9.560.4.HC, CHA.9.560.4.LC, CHA.9.560.4.H1, CHA.9.560.4.H2, CHA.9.560.4.H3; CHA.9.560.4.H4, CHA.9.560.4.H4(S241P), CHA.9.560. 4.vhCDR1, CHA.9.560. 4.vhCDR2, CHA.9.560.4.vhCDR3, CHA.9.560.4.vlCDR1, CHA.9.560.4.vlCDR2 e CHA.9.560.4.vhCDR3;

CHA.9.560.5, CHA.9.560.5VH, CHA.9.560. 5.VL,

CHA.9.560. 5.HC, CHA.9.560.5.LC, CHA.9.560.5.H1, CHA.9.560.5.H2, CHA.9.560.5.H3; CHA.9.560. 5.H4, CHA.9.560.5.vhCDR1, CHA.9.560.5.vhCDR2, CHA.9.560.5.vhCDR3, CHA.9.560.5.vlCDR1, CHA.9.560.5.vlCDR2 e CHA.9.560.5.vhCDR3;

CHA.9.560.6, CHA.9.560.6VH, CHA.9.560.6.VL, CHA.9.560. 6.HC, CHA.9.560.6.LC, CHA.9.560.6.H1, CHA.9560.6.H2, CHA.9.560.6.H3; CHA.9.560.6.H4, CHA.9.560.6.H4(S241P), CHA.9.560.6.vhCDR1, CHA.9.560.6.vhCDR2, CHA.9.560.6.vhCDR3, CHA.9.560.6.vlCDR1, CHA.9.560.6.vlCDR2 e CHA.9.560.6.vhCDR3;

CHA.9.560.7, CHA.9.560.7VH, CHA.9.560.7.VL, CHA.9.560.7.HC, CHA.9.560.7.LC, CHA.9.560.7.H1, CHA.9.560.7.H2, CHA.9.560.7.H3; CHA.9.560.7.H4; CHA.9.560.7.H4(S241P); CHA.9.560.7.vhCDR1, CHA.9.560.7.vhCDR2, CHA.9.560.7.vhCDR3, CHA.9.560.7.vlCDR1, CHA.9.560.7.vlCDR2 e CHA.9.560.7.vhCDR3;

CHA.9.560.8, CHA.9.560.8VH, CHA.9.560.8.VL, CHA.9.560.8.HC, CHA.9.560.8.LC, CHA.9.560.8.H1, CHA.9.560.8.H2, CHA.9.560.8.H3; CHA.9.560.8.H4, CHA.9.560.8.H4(S241P); CHA.9.560.8.vhCDR1, CHA.9.560.8.vhCDR2, CHA.9.560.8.vhCDR3, CHA.9.560.8.vlCDR1, CHA.9.560.8.vlCDR2 e CHA.9.560.8.vhCDR3;

CHA.9.546.1, CHA.9.546.1VH, CHA.9.546.1.VL, CHA.9.546.1.HC, CHA.9.546.1.LC, CHA.9.546.1.H1, CHA.9.546.1.H2, CHA.9.546.1.H3; CHA.9.546.1.H4, CHA.9.546.1.H4(S241P), CHA.9.546.1.vhCDR1, CHA.9.546.1.vhCDR2, CHA.9.546.1.vhCDR3, CHA.9.546.1.vlCDR1, CHA.9.546.1.vlCDR2 e CHA.9.546.1.vhCDR3;

CHA.9.547.1, CHA.9.547.1VH, CHA.9.547.1.VL, CHA.9.547.1.HC, CHA.9.547.1.LC, CHA.9.547.1.H1, CHA.9.547.1.H2, CHA.9.547.1.H3; CHA.9.547.1.H4, CHA.9.547.1.H4(S241P), CHA.9.547.1.vhCDR1, CHA.9.547.1.vhCDR2, CHA.9.547.1.vhCDR3, CHA.9.547.1.vlCDR1, CHA.9.547.1.vlCDR2 e CHA.9.547.1.vhCDR3;

CHA.9.547.2, CHA.9.547. 2VH, CHA.9.547. 2.VL, CHA.9.547. 2.HC, CHA.9.547. 2.LC, CHA.9.547. 2.H1, CHA.9.547. 2.H2, CHA.9.547. 2.H3; CHA.9.547.2.H4, CHA.9.547.2.H4(S241P), CHA.9.547. 2.vhCDR1, CHA.9.547. 2.vhCDR2, CHA.9.547. 2.vhCDR3, CHA.9.547. 2.vlCDR1, CHA.9.547. 2.vlCDR2 e CHA.9.547. 2.vhCDR3;

CHA.9.547.3, CHA.9.547. 3VH, CHA.9.547. 3.VL, CHA.9.547. 3.HC, CHA.9.547. 3.LC, CHA.9.547. 3.H1, CHA.9.547. 3.H2, CHA.9.547. 3.H3; CHA.9.547.3.H4, CHA.9.547.3.H4(S241P), CHA.9.547. 3.vhCDR1, CHA. 9.547. 3.vhCDR2, CHA.9.547. 3.vhCDR3, CHA.9.547. 3.vlCDR1, CHA.9.547. 3.vlCDR2 e CHA.9.547. 3.vhCDR3;

CHA.9.547.4, CHA.9.547. 4VH, CHA.9.547. 4.VL, CHA.9.547. 4.HC, CHA. 9.547. 4.LC, CHA.9.547. 4.H1, CHA.9.547. 4.H2, CHA.9.547. 4.H3; CHA.9.547.4.H4, CHA.9.547.4.H4(S241P), CHA.9.547. 4.vhCDR1, CHA.9.547. 4.vhCDR2, CHA.9.547. 4.vhCDR3, CHA.9.547. 4.vlCDR1, CHA.9.547. 4.vlCDR2 e CHA.9.547. 4.vhCDR3;

CHA.9.547.6, CHA.9.547. 6 VH, CHA.9.547. 6.VL, CHA.9.547. 6.HC, CHA.9.547. 6.LC, CHA.9.547. 6.H1, CHA.9.547. 6.H2, CHA.9.547. 6.H3; CHA.9.547.6.H4, CHA.9.547.6.H4(S241P), CHA.9.547. 6.vhCDR1, CHA.9.547. 6.vhCDR2, CHA.9.547. 6.vhCDR3, CHA.9.547. 6.vlCDR1, CHA.9.547. 6.vlCDR2 e CHA.9.547. 6.vhCDR3;

CHA.9.547.7, CHA.9.547. 7VH, CHA.9.547. 7.VL, CHA.9.547. 7.HC, CHA.9.547. 7.LC, CHA.9.547. 7.H1, CHA.9.547. 7.H2, CHA.9.547. 7.H3; CHA.9.547.7.H4, CHA.9.547.7.H4(S241P), CHA.9.547. 7.vhCDR1, CHA.9.547. 7.vhCDR2, CHA.9.547. 7.vhCDR3, CHA.9.547. 7.vlCDR1, CHA.9.547. 7.vlCDR2 e CHA.9.547. 7.vhCDR3;

CHA.9.547.8, CHA.9.547. 8VH, CHA.9.547. 8.VL, CHA.9.547. 8.HC, CHA.9.547.8.LC, CHA.9.547. 8.H1, CHA.9.547. 8.H2, CHA.9.547. 8.H3; CHA.9.547.8.H4, CHA.9.547.8.H4(S241P), CHA.9.547. 8.vhCDR1, CHA.9.547. 8.vhCDR2, CHA.9.547. 8.vhCDR3, CHA.9.547.

8.vlCDR1, CHA.9.547. 8.vlCDR2 e CHA.9.547. 8.vhCDR3;

CHA.9.547.9, CHA.9.547.9, CHA.9.547.9VH, CHA.9.547.9.VL, CHA.9. 547.9.HC, CHA.9.547.9.LC, CHA.9.547.9.H1, CHA.9.547.9.H2, CHA.9.547.9.H3; CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.vhCDR1, CHA.9.547.9.vhCDR2, CHA.9.547.9.vhCDR3, CHA.9.547.9.vlCDR1, CHA.9.547.9.vlCDR2 e CHA.9.547.9.vhCDR3;

CHA.9.547.13, CHA.9.547.13, CHA.9.547. 13VH, CHA.9. 547.13.VL, CHA.9. 547.13.HC, CHA. 9.547.13.LC, CHA. 9.547.13.H1, CHA.9.547.13.H2, CHA.9. 547.13.H3; CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4(S241P), CHA.9.547.13.H4(S241P), CHA.9.547.13.vhCDR1, CHA.9.547.13.vhCDR2, CHA.9.547. 13.vhCDR3, CHA.9.547.13.vlCDR1, CHA.9.547.13.vlCDR2 e CHA.9.547. 13.vhCDR3;

CHA.9.541.1, CHA.9.541.1.VH, CHA.9.541.1.VL, CHA.9.541.1.HC, CHA.9.541.1.LC, CHA.9.541.1.H1, CHA.9.541.1.H2, CHA.9.541.1.H3; CHA.9.541.1.H4, CHA.9.541.1.H4(S241P), CHA.9.541.1.vhCDR1, CHA.9.541.1.vhCDR2, CHA.9.541.1.vhCDR3, CHA.9.541.1.vlCDR1, CHA.9.541.1.vlCDR2 e CHA. 9.541.1.vhCDR3;

CHA.9.541.3, CHA.9.541. 3.VH, CHA.9.541. 3.VL, CHA.9.541. 3.HC, CHA.9.541. 3.LC, CHA.9.541. 3.H1, CHA.9.541. 3.H2, CHA.9.541. 3.H3; CHA.9.541.3.H4, CHA.9.541.3.H4(S241P), CHA.9.541. 3.vhCDR1, CHA.9.541. 3.vhCDR2, CHA.9.541. 3.vhCDR3, CHA.9.541. 3.vlCDR1, CHA.9.541. 3.vlCDR2 e CHA. 9.541. 3.vhCDR3;

CHA.9.541.4, CHA.9.541.4.VH, CHA.9.541. 4.VL, CHA.9.541. 4.HC, CHA.9.541. 4.LC, CHA.9.541. 4.H1, CHA.9.541. 4.H2, CHA.9.541. 4.H3; CHA.9.541.4.H4, CHA.9.541.4.H4(S241P), CHA.9.541. 4.vhCDR1, CHA.9.541. 4.vhCDR2, CHA.9.541. 4.vhCDR3, CHA.9.541. 4.vlCDR1, CHA.9.541. 4.vlCDR2 e CHA. 9.541. 4.vhCDR3;

CHA.9.541.5, CHA.9.541. 5.VH, CHA.9.541. 5.VL,

CHA.9.541. 5.HC, CHA.9.541. 5.LC, CHA.9.541. 5.H1, CHA.9.541. 5.H2, CHA.9.541. 5.H3; CHA.9.541.5.H4, CHA.9.541.5.H4(S241P), CHA.9.541. 5.vhCDR1, CHA.9.541. 5.vhCDR2, CHA.9.541. 5.vhCDR3, CHA.9.541. 5.vlCDR1, CHA.9.541. 5.vlCDR2 e CHA. 9.541. 5.vhCDR3;

CHA.9.541.6, CHA.9.541. 6.VH, CHA.9.541. 6.VL, CHA.9.541. 6.HC, CHA.9.541. 6.LC, CHA.9.541. 6.H1, CHA.9.541. 6.H2, CHA.9.541.6.H3; CHA.9.541.6.H4, CHA.9.541.6.H4(S241P), CHA.9.541. 6.vhCDR1, CHA.9.541. 6.vhCDR2, CHA.9.541. 6.vhCDR3, CHA.9.541. 6.vlCDR1, CHA.9.541. 6.vlCDR2 e CHA. 9.541. 6.vhCDR3;

CHA.9.541.7, CHA.9.541. 7.VH, CHA.9.541. 7.VL, CHA.9.541. 7.HC, CHA.9.541. 7.LC, CHA.9.541. 7.H1, CHA.9.541. 7.H2, CHA.9.541. 7.H3; CHA.9.541.7.H4, CHA.9.541.7.H4(S241P), CHA.9.541. 7.vhCDR1, CHA.9.541. 7.vhCDR2, CHA.9.541. 7.vhCDR3, CHA.9.541. 7.vlCDR1, CHA.9.541. 7.vlCDR2 e CHA. 9.541. 7.vhCDR3; e

CHA.9.541.8, CHA.9.541. 8.VH, CHA.9.541. 8.VL, CHA.9.541. 8.HC, CHA.9.541. 8.LC, CHA.9.541. 8.H1, CHA.9.541. 8.H2, CHA.9.541. 8.H3; CHA.9.541.8.H4, CHA.9.541.8.H4(S241P); CHA.9.541. 8vhCDR1, CHA.9.541. 8.vhCDR2, CHA.9.541. 8.vhCDR3, CHA.9.541. 8.vlCDR1, CHA.9.541. 8.vlCDR2 e CHA. 9.541. 8.vhCDR3.

[00337] CHA.9.547.18vhCDR1, CHA.9.547.18.vhCDR2, CHA.9.547.18.vhCDR3, CHA.9.547.18.vlCDR1, CHA.9.547.18vlCDR2, e CHA.9.547.18.vlCDR3.

[00338] No caso de scFvs que compreendem as CDRs dos anticorpos acima, os mesmos são marcados como scFvs que incluem um scFv que compreende um domínio pesado variável com os vhCDRs, um ligante e um domínio variável leve com os vlCDRs, novamente como acima em qualquer uma das orientações. Desse modo, a invenção inclui scFv-CHA.9.536.3.1, scFv-CHA.9.536.3, scFv-CHA.9.536.4, scFv-CHA.9.536.5, scFv-CHA.9.536.7, scFv-CHA.9.536.8, scFv-CHA.9.560.1, scFv-CHA.9.560.3,

scFv-CHA.9.560.4, scFv-CHA.9.560.5, scFv-CHA.9.560.6, scFv-CHA.9.560.7, scFv-CHA.9.560.8, scFv-CHA.9.546.1, scFv-CHA.9.547.1, scFv-CHA.9.547.2, scFv-CHA.9.547.3, scFv-CHA.9.547.4, scFv-CHA.9.547.6, scFv-CHA.9.547.7, scFv-CHA.9.547.8, scFv-CHA.9.547.9, scFv-CHA.9.547.13, scFv-CHA.9.541.1, scFv-CHA.9.541.3, scFv-CHA.9.541.4, scFv-CHA.9.541.5, scFv-CHA.9.541.6, scFv-CHA.9.541.7 e scFv-CHA.9.541.8.

[00339] Além disso, o CHA.9.543 se liga ao TIGIT, porém não bloqueia a interação TIGIT-PVR.

[00340] Conforme discutido no presente documento, a invenção fornece adicionalmente variantes dos componentes acima (CPA e CHA), incluindo variantes nas CDR, conforme delineado acima. Desse modo, a invenção fornece anticorpos que compreende um conjunto de 6 CDRs conforme delineado no presente documento que pode conter uma, duas ou três diferenças de aminoácidos no conjunto de CDRs, desde que o anticorpo ainda se ligue ao TIGIT. Os ensaios adequados para testar se um anticorpo biespecífico anti-PVRG/anti-TIGIT que contém mutações em comparação com as sequências de CDR ressaltadas no presente documento são conhecidos na técnica, como ensaios Biacore.

[00341] Além disso, a invenção fornece ainda variantes das cadeias pesadas e leves variáveis acima. Nesse caso, as cadeias pesadas variáveis podem ser 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências “VH” no presente documento e/ou podem conter de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos, ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. São fornecidas cadeias leves variáveis que podem ser 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências “VL” (e em particular CPA.9.086), e/ou conter de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos, ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. Nessas modalidades, a invenção inclui essas variantes, desde que o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT

ainda se ligue a TIGIT. Os ensaios adequados para testar se um anticorpo anti-TIGIT que contém mutações em comparação às sequências de CDR delineadas no presente documento são conhecidos na técnica, tais como os ensaios Biacore.

[00342] De modo semelhante, são fornecidas cadeias pesadas e leves que são 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% idênticas às sequências de comprimento total de "HC" e "LC" no presente documento (e em particular CPA.9.086) e/ou contém de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mudanças de aminoácidos, ou mais, quando as variantes de Fc são usadas. Nessas modalidades, a invenção inclui essas variantes, desde que o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT ainda se ligue a TIGIT. Os ensaios adequados para testar se um anticorpo biespecífico anti-PVRG/anti-TIGIT que contém mutações em comparação com as sequências de CDR ressaltadas no presente documento são conhecidos na técnica, como ensaios Biacore.

[00343] Além disso, as regiões estruturais das cadeias leves variáveis pesadas e variáveis dos anticorpos CPA ou CHA podem ser humanizadas (ou, no caso dos anticorpos CHA, "re-humanizadas", até o ponto em que os métodos alternativos de humanização podem ser realizados) conforme é conhecido na técnica (com variantes ocasionais geradas nas CDRs conforme necessário), e assim podem ser geradas variantes das cadeias VH e VL da Figura 23 (e em particular CPA.9.086). Além disso, os domínios variáveis pesados e leves humanizados podem ser fundidos com regiões constantes humanas, tais como as regiões constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (incluindo IgG4 (S241P)).

[00344] Em particular, conforme é conhecido na técnica, as cadeias de VH e VL de camundongo podem ser humanizadas, conforme é conhecido na técnica, por exemplo, com o uso do programa IgBLAST do site da web da NCBI, como descrito em Ye et al. Nucleic Acids Res. 41:W34-W40 (2013), incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade

para métodos de humanização. O IgBLAST toma uma sequência VH e/ou VL de camundongo e compara a mesma a uma biblioteca de sequências de linhagens germinativas conhecidas. Conforme mostrado no presente documento, para as sequências humanizadas geradas no presente documento, as bases de dados utilizadas foram os genes VH humanos IMGT (F+ORF, 273 sequências de linhagens germinativas) e genes VL kappa humanos IMGT (F'+ORF, 74 sequências de linhagens germinativas). Cinco sequências de CHA exemplificativas foram escolhidas: CHA.9.536, CHA9.560, CHA.9.546, CHA.9.547 e CHA.9.541 (consulte a Figura 23). Para essa modalidade da humanização, a linhagem germinativa humana IGHV1-46 (alelo 1) foi escolhida para todas as 5 como a sequência de aceitação e para a região de ligação IGHJ4 (alelo 1) de cadeia pesada humana (gene J). Para três dentre quatro (CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 e CHA.7.538_2), a linhagem germinativa humana IGKV1-39 (alelo 1) foi escolhida como a sequência aceitadora, e a cadeia leve humana IGKJ2 (alelo1) (gene J) foi escolhida. O gene J foi escolhido a partir de sequências da região de união humana compiladas em IMGT®, o sistema internacional de informação ImMunoGeneTics como www.imgt.org. As CDRs foram definidas de acordo com a definição do AbM (consulte www.bioinfo.org.uk/abs/). Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção incluem porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno, em que as sequências V_H e V_L de diferentes porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno podem ser "misturadas e correspondidas" para criar outras porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno. A ligação de TIGIT de tais anticorpos "misturados e correspondidos" pode ser testada com o uso dos ensaios de ligação descritos acima, por exemplo, testes ELISA ou Biacore). Em algumas modalidades, quando as cadeias V_H e V_L são misturadas e compatibilizadas, uma sequência V_H de um pareamento V_H/V_L é substituída por uma sequência V_H

estruturalmente semelhante. De igual modo, em algumas modalidades, uma sequência V_L de um pareamento V_H/V_L particular é substituída por uma sequência V_L estruturalmente semelhante. Por exemplo, as sequências V_H e V_L de anticorpos homólogos são particularmente adequadas para misturar e compatibilizar.

[00345] Consequentemente, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção compreendem sequências de aminoácidos de CDR selecionadas a partir do grupo que consiste em (a) sequências conforme listado no presente documento; (b) sequências que são diferentes daquelas sequências de aminoácidos de CDR especificadas em (a) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais substituições de aminoácido; (c) sequências de aminoácidos que têm 90% ou mais, 95% ou mais, 98% ou mais, ou 99% ou mais de identidade de sequências com as sequências especificadas em (a) ou (b); (d) um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que tem uma sequência de ácidos nucleicos que codifica os aminoácidos conforme listado no presente documento. Em particular, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT pode compreender um domínio de ligação ao antígeno do anticorpo CPA.9.086 que pode ter sequências selecionadas a partir de (a), (b), (c) ou (d).

[00346] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as seguintes sequências (Figura 26; as substituições de aminoácidos para a abordagem de heterodimerização de empacotamento knob into hole estão em negrito e sublinhado):

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

[00347] *QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQA PGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV

VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP
SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.175);

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Ckappa

[00348] *DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGK*
APKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT
*PYTFGQGTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:3176);

e

CPA.9.086 HC Clambda Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

[00349] *EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA*
PGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
*AVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS*ASGQPKAAPSVTLFPPSSE
ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**
C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.177);

CPA.9.086 LC CH1

[00350] *QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIP*
GTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVW

*DDIGRVLQLGGGTQLAVLS*SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO: 3.178).

[00351] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639).

[00352] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID

NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

e

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639).

[00353] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR

QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00354] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180);

e

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00355] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo

biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma das seguintes sequências anti-PVRIG. () nas sequências abaixo indica uma deleção em relação à sequência de aminoácidos da IgG4 humana de referência. O texto em negrito indica substituições de aminoácidos em relação à sequência de referência de IgG4.

[00356] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma das seguintes sequências:

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00357] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO: 3.217);

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00358] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKL LIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTP YTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV

YTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG (SEQ ID NO: 3.227);

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00359] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK
PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQK
FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY
WGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.237);

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00360] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg
ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKL
LIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTP
YTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG; (SEQ ID NO:3.247);

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 1

[00361] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV

RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3.257);

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 2

[00362] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3.267);

CHA.7.518.1 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00363] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3.277);

CHA.7.518.1 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00364] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3.287);

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00365] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID

NO:3.297);

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00366] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3.307);

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00367] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMD YWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:3.317);

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00368] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg

ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT
PYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.327);

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00369] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ
KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
CQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMD
YWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.337);

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00370] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg
ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT
PYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:3.347);

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 1

[00371] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.357);

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 2

[00372] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.367);

CHA.7.518.4 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00373] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL

SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**
TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
VSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.651);

CHA.7.518.4 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00374] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E
LTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.652);

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00375] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY

GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS
L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.397);

ou

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00376] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS
L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.407).

[00377] Em algumas modalidades, a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma das seguintes sequências anti-PVRIG:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00378] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00379] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00380] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00381] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00382] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00383] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP

CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00384] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E **L**TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF L**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.477);

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00385] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D** E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00386] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.497);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00387] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.507);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00388] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK

PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00389] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.527);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00390] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00391] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.547);

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00392] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557);

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00393] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V **S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW **E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00394] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**T KNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.653);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00395] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE

QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**T
KNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO:3.654);

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00396] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.597);

ou

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00397] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CL

VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.607).

[00398] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00399] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK
PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQK
FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY
WGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.217);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00400] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00401] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00402] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00403] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00404] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00405] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN

WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V
SGFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
EEG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00406] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00407] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK
PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQK
FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY
WGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.217);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00408] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00409] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00410] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00411] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00412] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00413] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V
SGFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
EEG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00414] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00415] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg
ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKL
LIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTP
YTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG (SEQ ID NO:3.227);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00416] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY

ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00417] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00418] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK

SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00419] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00420] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00421] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V
SGFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
EEG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00422] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00423] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK
PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQK
FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY
WGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.237);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00424] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF

CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00425] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00426] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00427] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00428] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00429] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557);

Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00430] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKL LIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTP YTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.247);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00431] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00432] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00433] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP

CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00434] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00435] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00436] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557).

[00437] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 1

[00438] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.257);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00439] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00440] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00441] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00442] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00443] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00444] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V **S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW **E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00445] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 2

[00446] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.267);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a

partir do seguinte:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00447] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00448] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00449] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF

PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00450] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00451] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00452] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557).

[00453] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00454] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L** TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID

NO:3.655);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00455] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D** E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00456] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.507);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00457] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**T KNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.656);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00458] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.607).

[00459] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D

M348L T366W Knob

[00460] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E **L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.657);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00461] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E **L**TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF L**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V

Orifício

[00462] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.497);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00463] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**T KNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.658);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00464] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR

QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.597).

[00465] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00466] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS
L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.297);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D

M348L T366W Knob

[00467] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D** E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00468] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.507);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00469] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP

PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**T
KNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.659);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00470] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.607).

[00471] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00472] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY

GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS
L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO:3.307);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00473] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP
SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP
TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E
LTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
L**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO:3.477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00474] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY

GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.497);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00475] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**T KNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.660);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00476] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.597).

[00477] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00478] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ
KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
CQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMD
YWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.317);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00479] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00480] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00481] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00482] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK

PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00483] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00484] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP

CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V
SGFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
EEG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00485] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00486] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg
ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT
PYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.327);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00487] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG

MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00488] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00489] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00490] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00491] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00492] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA

PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V
SGFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
EEG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00493] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00494] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ
KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
CQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMD
YWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.337);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00495] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ
QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP

GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00496] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00497] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00498] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00499] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00500] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR

QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP
CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557).

[00501] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00502] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsgg
ggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT
PYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:3.347);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00503] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ

QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF
CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP
GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00504] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg
ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK
LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI
GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00505] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV

QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00506] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00507] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00508] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557).

[00509] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 1

[00510] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.357);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00511] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.437);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00512] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsgg ggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPK LLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDI GRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PV**A()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.447);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

[00513] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP

CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

[00514] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

[00515] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG (SEQ ID NO:3.547);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

[00516] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC**D**V **S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW **E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.567).

[00517] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 2

[00518] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS**D**TKVDKRVESKYGPP CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREE**E**FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT C**D**V**S**GFYPSDIAVEWES**D**GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRW**E**EG**D**VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.367);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00519] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:3.417);

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsQSALTQPR SASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRP SGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGG TQLAVLESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.427);

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

[00520] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

[00521] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK
PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYW
GQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO:3.517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

[00522] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR
QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS
LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggs
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLI
YKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPY
TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SPG (SEQ ID NO:3.527);

e

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

[00523] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAP**PVA**()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE**Q**MTKNQV**K**LTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.557).

[00524] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00525] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L** TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.661);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00526] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D** E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00527] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.507);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C

E356D M348L T366W Knob

[00528] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**T KNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.662);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00529] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.607).

[00530] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00531] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E **L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.663);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00532] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E **L**TKNQVSL**SCA**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF L**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00533] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.497);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00534] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**T KNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.664);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00535] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.597).

[00536] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00537] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV
RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL
SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS
L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.397);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00538] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D** E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00539] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.507);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00540] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE

QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**T KNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.665);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00541] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.607).

[00542] Em algumas modalidades, a porção anti-PVRIG do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende a seguinte sequência anti-PVRIG

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

[00543] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP

EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVS
L**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.407);

e a porção anti-TIGIT do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT compreende uma sequência anti-TIGIT selecionada a partir do grupo que consiste nas seguintes sequências:

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00544] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAP
SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP
TECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E
LTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
L**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00545] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR
QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP

EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVS L**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.497);

CHA.9.547.18 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00546] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**T KNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL **V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.666);

e

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

[00547] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**

VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3.597).

[00548] Adicionalmente incluídos na definição dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT são os anticorpos que compreendem domínios de ligação a TIGIT que compartilham identidade com os domínios de ligação a partir dos anticorpos TIGIT enumerados no presente documento. Ou seja, em determinadas modalidades, um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, de acordo com a invenção, compreende regiões variáveis de cadeia pesada e leve que compreendem sequências de aminoácidos que são idênticas a todas ou a parte dos domínios de ligação das sequências de aminoácidos anti-TIGIT de anticorpos anti-TIGIT preferenciais, respectivamente, em que os anticorpos mantêm as propriedades funcionais desejadas dos anticorpos anti-TIGIT parentais. A porcentagem de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências (por exemplo, % de homologia = nº de posições idênticas/nº total de posições X 100), considerando o número de intervalos e o comprimento de cada lacuna, que precisam ser introduzidos para o alinhamento ideal das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação da porcentagem de identidade entre duas sequências podem ser realizadas com o uso de um algoritmo matemático, como descrito nos exemplos não limitativos abaixo.

[00549] A porcentagem de identidade entre duas sequências de aminoácidos pode ser determinada com o uso do algoritmo de E. Meyers e W. Miller (*Comput. Appl. Biosci.,* 4: 11 a 17 (1988)) que foi incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0), com o uso de uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de intervalo de 12 e uma penalidade de lacuna igual a 4. Adicionalmente, a identidade percentual entre duas sequências de aminoácidos pode ser determinada usando-se o algoritmo de Needleman e Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48:444 a 453 (1970)) que foi

incorporado ao programa GAP no pacote de software GCG (comercialmente disponível), com o uso de uma matriz Blossum 62 ou de uma matriz PAM250 e um peso de lacuna de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e um peso de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[00550] Adicional ou alternativamente, as sequências de proteínas da presente invenção podem ser usadas ainda como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar sequências relacionadas. Tais pesquisas podem ser realizadas com o uso do programa XBLAST (versão 2.0) de Altschul, et al. (1990) *J Mol. Biol.* 215:403 a 410. As pesquisas de proteína BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, pontuação=50, comprimento de palavra=3 para obter sequências de aminoácidos homólogas às moléculas de anticorpo de acordo com pelo menos algumas modalidades da invenção. A fim de obter alinhamentos com intervalos para efeitos de comparação, o Gapped BLAST pode ser utilizado como descrito em Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3.389 a 3.402. Durante a utilização dos programas BLAST e Gapped BLAST, os parâmetros padrão dos respectivos programas (por exemplo, XBLAST e NBLAST) podem ser usados.

[00551] De modo geral, a porcentagem de identidade para comparação entre domínio de ligação a TIGIT e domínio de ligação a antígeno é de pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, sendo que pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de porcentagem de identidade é preferencial. A identidade porcentual pode estar presente ao longo de toda a sequência de aminoácidos, por exemplo, toda a cadeia pesada ou leve ou ao longo de uma porção das cadeias. Por exemplo, incluídos na definição dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção são aqueles cuja porção de ligação a TIGIT ou domínios de ligação a antígeno compartilham identidade ao longo de toda a região variável (por exemplo, em que a identidade é 95% ou 98% idêntica ao longo das regiões variáveis), ou

ao longo de toda a região constante, ou apenas ao longo do domínio de Fc. Em particular, a invenção fornece os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno com pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, com pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade, sendo preferencial, com o anticorpo CPA.9.086. Em particular, a invenção fornece os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno com pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, com pelo menos cerca de 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade, sendo preferencial, com o anticorpo CHA.9.547.18.

[00552] Além disso, também estão incluídas sequências que podem ter as CDRs idênticas, porém, mudanças nas porções de framework do domínio variável (ou cadeia inteira pesada ou leve). Por exemplo, os anticorpos TIGIT incluem aqueles com CDRs idênticos aos mostrados na Figura 23, porém cuja identidade ao longo da região variável pode ser menor, por exemplo, 95 ou 98% idêntica. Em particular, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno com CDRs idênticas à CPA.9.086, mas com regiões de framework que são 95% ou 98% idênticas à CPA.9.086. Em particular, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que têm porções de ligação a TIGIT ou domínios de ligação ao antígeno com CDRs idênticas A CHA.9.547.18, mas com regiões de framework que são 95% ou 98% idênticas a CHA.9.547.18.

[00553] Além disso, também estão incluídas sequências que podem ter as CDRs idênticas, porém, mudanças nas porções de framework do domínio variável (ou cadeia inteira pesada ou leve). Por exemplo, os anticorpos TIGIT incluem aqueles com CDRs idênticas às mostradas nas Figuras 24A a 24SSSS, porém, cuja identidade ao longo da região variável pode ser menor,

por exemplo, 95 ou 98% idêntica.

[00554] Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT é de um anticorpo anti-TIGIT conforme fornecido no documento US2016/0176963A1, (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT é de um anticorpo anti-TIGIT conforme fornecido no documento US20170281764 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT é de um anticorpo anti-TIGIT, conforme fornecido no documento WO2015009856 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT é de um anticorpo anti-TIGIT conforme fornecido no documento U.S. 9713641 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a porção de ligação a TIGIT é de um anticorpo anti-TIGIT conforme fornecido no documento WO2016028656 (incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

1. ANTICORPOS TIGIT QUE COMPETEM PELA LIGAÇÃO

[00555] A presente invenção fornece não apenas os anticorpos enumerados, como também anticorpos adicionais que competem com os anticorpos enumerados (os números de CPA no presente documento enumerados que se ligam especificamente a TIGIT) para se ligarem especificamente à molécula do TIGIT. Os anticorpos TIGIT da invenção “se agrupam” em diferentes compartimentos de epítopos. Entre os 44 anticorpos TIGIT no estudo de compartimentação de epítopo, há quatro comunidades, sendo que cada uma tem padrões de bloqueio em pares relacionados, que se separam em 12 compartimentos distintos totais ressaltados no presente documento. Há doze compartimentos distintos ressaltados no presente documento; 1) BM9-H4, CHA.9.525, CPA.9.081-H4, CHA.9.538, CHA.9.553, CPA.9.069-H4, CHA.9.543, CHA.9.556, CPA.9.077-H4 e

CHA.9.561; 2) CHA.9.560 e CHA.9.528; 3) CHA.9.552, CHA.9.521, CHA.9.541, CHA.9.529, CHA.9.519, CHA.9.527 e CHA.9.549; 4) CPA.9.057-H4 e CHA.9.554; 5) CHA.9.546, CPA.9.012-H4, CHA.9.547, CPA.9.013-H4, CPA.9.018-H4, MBSA43-M1, Sino PVR-Fc(ligante), CHA.9.555, PVR-Fc M2A(ligante), BM29-H4, CPA.9.027-H4, CPA.9.049-H4 e CPA.9.053-H4; 6) CPA.9.064-H4; 7) BM26-H4; 8) CPA.9.059-H4; 9) CHA.9.535 e CPA.9.009-H4; 10) CHA.9.536, CHA.9.522 e CPA.9.015-H4; 11) CPA.9.011-H4 e BM8-H4 e 12) CPA.9.071-H4. Conforme discutido no documento WO2018/033798, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00556] Desse modo, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que competem pela ligação com anticorpos que estão em compartimentos de epítopo distintos 1 a 12. Em uma modalidade particular, a invenção fornece anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que competem pela ligação com CPA.9.086 e são pelo menos 95, 96, 97, 98 ou 99% idênticos a CPA.9.086.

[00557] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT adicionais que competem com os anticorpos enumerados são gerados, conforme é conhecido na técnica e geralmente descrito abaixo. Estudos de ligação competitiva podem ser realizado conforme conhecido na técnica, geralmente com o uso de ensaios de ligação SPR/Biacore®, assim como ensaios ELISA e ensaios com base celular.

VII. ÁCIDOS NUCLEICOS QUE CODIFICAM ANTICORPOS

[00558] As composições de ácido nucleico que codificam os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção, assim como vetores de expressão que contêm os ácidos nucleicos e as células hospedeiras transformadas com o ácido nucleico e/ou composições de vetores de expressão. Conforme será observado pelas pessoas versadas na técnica, as sequências de proteínas descritas no presente documento podem ser

codificadas por qualquer número de sequências possíveis de ácidos nucleicos, devido à degenerescência do código genético.

[00559] As composições de ácido nucleico que codificam os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT dependerão do formato do anticorpo. Tradicionalmente, anticorpos tetraméricos que contêm duas cadeias pesadas e duas cadeias leves são codificados por dois ácidos nucleicos diferentes, sendo que um codificar a cadeia pesada e um codifica a cadeia leve. Os mesmos podem ser colocados em um único vetor de expressão ou em dois vetores de expressão, conforme é conhecido na técnica, transformados em células hospedeiras, onde são expressos para formar os anticorpos da invenção. Em algumas modalidades, por exemplo, quando os construtos de scFv são usados, um ácido nucleico único que codifica a cadeia leve variável-ligante-cadeia pesada variável, que pode ser inserido em um vetor de expressão para transformação em células hospedeiras, é usado de modo geral. Os ácidos nucleicos podem ser colocados em vetores de expressão que contêm sequências de controle de transcrição e tradução, incluindo, porém sem limitação, sequências de sinal e secreção, sequências reguladoras, promotores, origens de replicação, genes de seleção etc.

[00560] As células hospedeiras de mamíferos preferenciais para expressar os anticorpos recombinantes biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com pelo menos algumas modalidades da invenção incluem o Ovário de Hamster Chines (células CHO), PER.C6, HEK293 e outros conforme é conhecido na técnica.

[00561] Os ácidos nucleicos podem estar presentes em células completas, em um lisado celular ou em uma forma parcialmente purificada ou substancialmente pura. Um ácido nucleico é “isolado” ou “processado substancialmente puro” quando purificado de outros componentes celulares ou outros contaminantes, por exemplo, outros ácidos nucleicos ou proteínas celulares, por técnicas padrão, incluindo tratamento alcalino/SDS,

bandeamento de CsCl, cromatografia em coluna, eletroforese em gel de agarose e outras bem conhecidas na técnica.

[00562] A fim de criar um gene scFv, os fragmentos de ADN que codificam V_H e V_L estão ligados de modo operacional a outro fragmento que codifica um ligante flexível, por exemplo, que codifica a sequência de aminoácidos $(Gly_4\text{-}Ser)_3$ e outras discutidas no presente documento, de modo que as sequências V_H e V_L possam ser expressas como uma proteína de cadeia única contígua, com as regiões V_L e V_H unidas pelo ligante flexível.

VIII. FORMULAÇÕES

[00563] As composições terapêuticas usadas na prática dos métodos anteriores (e, em particular, anticorpos biespecíficos que compreendem pelo menos as CDRs de CHA.7.518.1, CHA.7.518.4, CPA.9.086 e/ou CHA.9.547.18) podem ser formuladas em composições farmacêuticas que compreendem um carreador adequado para o método de entrega desejado. Os carreadores adequados incluem qualquer material que quando combinado com a composição terapêutica retém a função antitumoral da composição terapêutica e é geralmente não reativo com o sistema imunológico do paciente. Os exemplos incluem, porém sem limitação, qualquer um dentre um número de carreadores farmacêuticos padrão, tais como soluções salinas tamponadas com fosfato estéril, água bacteriostática e semelhantes (consulte, de modo geral, Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª Edição, A. Osal., Ed., 1980). Os carreadores, excipientes ou estabilizadores aceitáveis são não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações utilizadas e podem incluir tampões.

[00564] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT formulado em uma composição farmacêutica compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

[00565] *QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQA PGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3.175);

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Ckappa

[00566] *DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGK APKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT PYTFGQGTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3.176);

e

CPA.9.086 HC Clambda Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

[00567] *EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS*ASGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S** C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:

3.177);

CPA.9.086 LC CH1

[00568] *QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIP GTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVW DDIGRVLQLGGGTQLAVL*SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO: 3.178).

[00569] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT formulado em uma composição farmacêutica compreende as seguintes sequências:

*Sequência de anticorpos para PVRIG (definição de IMGT CDR em **negrito e sublinhado**)*

CHA.7.518.4 VH

[00570] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWV RQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYC**AREDKTARNAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00571] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQ KPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QHFWGTPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180);

e

*Sequência de anticorpos para TIGIT (definição de IMGT CDR em **negrito e sublinhado**)*

CHA.9.547.18 VH

[00572] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYI**MSWVR QAPGKGLEWVAT**ISGGSKGQ**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC**AKWLLSYYAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00573] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS**QSMAIW**LSWYQQ KPGKAPKLLIY**KAS**KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QQGQSYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.668).

[00574] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PVRIG formulado em uma composição farmacêutica compreende as seguintes sequências:

*Sequência de anticorpos para PVRIG (definição de IMGT CDR em **negrito e sublinhado**)*

CHA.7.518.4 VH

[00575] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWV RQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYC**AREDKTARNAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179);

e

CHA.7.518.4 VL

[00576] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQ KPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QHFWGTPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180).

[00577] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TIGIT formulado em uma composição farmacêutica compreende as seguintes sequências:

*Sequência de anticorpos para TIGIT (definição de IMGT CDR em **negrito e sublinhado**)*

CHA.9.547.18 VH

[00578] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYI**MSWVR QAPGKGLEWVAT**ISGGSKGQ**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC**AKWLLSYYAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.664);

e

CHA.9.547.18 VL

[00579] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS**QSMAIW**LSWYQQ KPGKAPKLLIY**KAS**KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QQGQSYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.668).

[00580] Em uma modalidade preferencial, a composição farmacêutica que compreende os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem estar em uma forma solúvel em água, como estando presente como sais farmaceuticamente aceitáveis, que incluem tanto sais de adição de ácido quanto sais de adição de base. O "sal de adição de ácido de farmaceuticamente aceitável" se refere aos sais que retém a eficácia biológica das bases livres e que não são desejáveis biologicamente ou de outro modo, formados com ácidos inorgânicos e semelhante. Os "sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis" incluem aqueles derivados de bases inorgânicas e semelhantes.

[00581] A administração da composição farmacêutica que compreende os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção, de preferência, na forma de uma solução aquosa esterilizada, pode ser realizada de diversas formas, incluindo, porém sem limitação, por via subcutânea e intravenosa.

[00582] As quantidades de dosagem e frequências de administração são, em uma modalidade preferida, selecionadas como eficazes de modo terapêutico ou profilático. Conforme é conhecido na técnica, ajustes para degradação de proteína, entrega sistêmica versus localizada e taxa de nova síntese de protease, assim como a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco e gravidade da afecção podem ser necessários, e serão comprováveis com experimentação de rota pelas pessoas versadas na técnica.

[00583] A fim de tratar um paciente, uma dose terapeuticamente eficaz da variante Fc da presente invenção pode ser administrada. Por "dose terapeuticamente eficaz" no presente documento entende-se uma dose que

produz os efeitos para os quais a mesma é administrada. A dose exata dependerá o propósito do tratamento, e será comprovável por uma pessoa versada na técnica com o uso de técnicas conhecidas.

IX. MÉTODOS PARA USAR ANTICORPOS

[00584] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção podem ser usados em várias aplicações de diagnóstico e terapêuticas. Em alguns casos, a decisão de quais anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT devem ser administrados a um paciente é tomada com o uso de uma avaliação dos níveis de expressão (tanto níveis de expressão de gene como níveis de expressão de proteína, sendo que o último é preferencial) de biópsias tumorais de amostra para determinar se a amostra está superexpressando TIGIT e/ou PVRIG para determinar quais anticorpos terapêuticos devem ser administrados.

A. USOS DE DIAGNÓSTICO

[00585] Desse modo, os anticorpos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção também são úteis no diagnóstico *in vitro* ou *in vivo,* incluindo imageamento de tumores que superexpressam tanto PVRIG quanto e/ou TIGIT, respectivamente. No entanto, deve ser observado que, conforme discutido no presente documento, tanto TIGIT quanto PVRIG, como proteínas alvo de imuno-oncologia, não são necessariamente superexpressas em células cancerígenas, porém, de preferência, dentro dos infiltrados imunes no câncer (por exemplo, no microambiente de tumor, também denominado TME). Desse modo, é o mecanismo de ação, por exemplo, ativação de células imunes, tais células T e células NK, o que resulta no diagnóstico de câncer. Por conseguinte, esses anticorpos podem ser utilizados para diagnosticar o câncer. O diagnóstico com o uso de anticorpos de PVRIG também é delineado no documento nº WO 2016/134333, [0434 a 0459], incorporado no presente documento a título de referência.

[00586] De modo geral, o diagnóstico pode ser feito de várias

maneiras. Em uma modalidade, um tecido de um paciente, como uma amostra de biópsia, entra em contato com um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/TIGIT, geralmente etiquetado, de modo que o anticorpo se ligue ao TIGIT endógeno. O nível de sinal é comparado àquele de tecido não canceroso normal tanto do mesmo paciente como de uma amostra de referência, para determinar a presença ou ausência de câncer. A amostra de biópsia pode ser de um tumor sólido, uma amostra de sangue (para linfomas e leucemias, tais como ALL, linfoma de célula T etc).

[00587] De modo geral, nessa modalidade, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT são etiquetados, por exemplo, com um fluoróforo ou outra etiqueta óptica, que seja detectado com o uso de um fluorômetro ou outro sistema de detecção óptico conforme é bem conhecido na técnica. Em uma modalidade alternativa, um anticorpo marcado secundário entra em contato com a amostra, por exemplo, com o uso de um anticorpo IgG anti-humano de um mamífero diferente (camundongo, rato, coelho, cabra etc.) para formar um ensaio em sanduíche, conforme é conhecido na técnica. Alternativamente, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT pode ser diretamente etiquetado (isto é, com biotina), e a detecção pode ser feita por um Ab secundário direcionado para o agente de etiquetamento na técnica.

[00588] Uma vez que a superexpressão de TIGIT é observada, o tratamento pode prosseguir com a administração de um anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a invenção conforme ressaltado no presente documento.

[00589] Em outras modalidades, é realizado o diagnóstico *in vivo*. De modo geral, nessa modalidade, o anticorpo anti-TIGIT (incluindo fragmentos de anticorpo) é injetado no paciente, e a obtenção de imagens é feita. Nessa modalidade, por exemplo, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT é geralmente etiquetado com uma etiqueta óptica

ou uma etiqueta MRI, como um quelato de gadolinio, etiquetagem radioativa de mAb (incluindo fragmentos).

[00590] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT descritos no presente documento são usados tanto para diagnóstico quanto para tratamento, ou apenas para diagnóstico. Quando anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT são usados tanto para diagnóstico quanto para tratamento, algumas modalidades dependem de dois anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/ anti-TIGIT para dois epítopos diferentes (por exemplo, para dois epítopos diferentes dentro de TIGIT ou PVRIG, ou com base em sua natureza biespecífica de ligação tanto a PVRIG quanto a TIGIT), de modo que o diagnóstico de anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT não compita pela ligação com o anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT terapêutico, embora, em alguns casos, o mesmo anticorpo possa ser usado para ambos. Por exemplo, isso pode ser feito com o uso de anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que estão em diferentes compartimentos, por exemplo, que se ligam a diferentes epítopos em TIGIT ou diferentes epítopos em PCRIG, como ressaltado no presente documento. Assim, incluídas na invenção estão composições que compreendem um anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT de diagnóstico e um anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT anticorpo biespecífico e, em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT de diagnóstico é etiquetado como descrito no presente documento. Adicionalmente, a composição de anticorpos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT terapêuticos e de diagnósticos também pode ser coadministrada com outros fármacos, conforme ressaltado no presente documento.

[00591] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT particularmente úteis para uso em diagnóstico incluem, porém sem limitação, aqueles anticorpos enumerados ou anticorpos que utilizam as CDRs com sequências de variantes, ou aqueles que competem pela ligação com qualquer um dos anticorpos nas Figuras 5, 7 e/ou 23.

[00592] Em muitas modalidades, um anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT de diagnóstico é etiquetado. Por "etiquetado" entende-se no presente documento que os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT divulgados no presente documento têm um ou mais elementos, isótopos ou compostos químicos ligados para permitir a detecção em uma triagem ou procedimento de diagnóstico. De modo geral, as marcações se enquadram em várias classes: a) marcações imunológicas que podem ser um epítopo incorporado como um parceiro de fusão que é reconhecido por um anticorpo, b) marcações isotópicas que podem isótopos radioativos ou pesados, c) marcações de moléculas pequenas, que podem incluir corante fluorescentes e colorimétricos ou moléculas, tais como biotina que possibilitam outros métodos de marcação, e d) marcações, tais como partículas (incluindo bolhas para marcação de ultrassom) ou marcações paramagnéticas que permitem o imageamento de corpo. As etiquetas podem ser incorporadas aos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT em qualquer posição e podem ser incorporadas in vitro ou in vivo durante a expressão da proteína, conforme é conhecido na técnica.

[00593] O diagnóstico pode ser feito *in vivo*, por administração de um anticorpo de diagnóstico que permite imageamento de corpo inteiro como descrito abaixo, ou *in vitro*, em amostras removidas de um paciente. A "amostra" no presente contexto inclui qualquer número de coisas, incluindo, porém não sem limitação, fluidos corporais (incluindo, porém não sem limitação, sangue, urina, soro, linfa, saliva, secreções anal e vaginal,

transpiração e sêmen), assim como amostras de tecidos, como resultado de biópsias de tecidos relevantes.

[00594] Além disso, como ressaltado abaixo e nos Exemplos e nas Figuras, as informações em relação aos níveis de expressão de proteína tanto de PVRIG quanto e/ou TIGIT, podem ser usados para determinar quais anticorpos devem ser administrados a um paciente.

B. TRATAMENTO CONTRA CÂNCER

[00595] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são particularmente úteis no tratamento do câncer como uma monoterapia. Devido à natureza de um mecanismo de ação de imuno-oncologia, PVRIG e/ou TIGIT não precisam necessariamente ser superexpressos ou correlacionados a um tipo específico de câncer; isto é, o objetivo é fazer com que os anticorpos anti-PVRIG/anti-TIGIT suprimam as células T e a ativação das células NK, de modo que o sistema imunológico busque os cânceres.

[00596] Em algumas modalidades, anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem as sequências de anticorpos anti-PVRIG das Figuras 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26 e/ou 40, encontram uso no tratamento de câncer (incluindo a ativação de células T e/ou células NK como descrito abaixo), em particular, aquelas que compreendem e substituição S241P. Embora quaisquer anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem as sequências de anticorpos anti-PVRIG das Figuras 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26 e/ou 40, encontrem uso no tratamento de câncer (incluindo a ativação de células T e/ou células NK como descrito abaixo), anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.7.518.1, CHA.7.518.4 e/ou CHA.7.538.2 encontram uso particular em algumas modalidades.

[00597] Embora quaisquer anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-

TIGIT que compreendem as sequências de anticorpos anti-TIGIT das Figuras 23, 24 e/ou 41 encontrem uso no tratamento do câncer (incluindo a ativação de células T/e/ou células NK como descrito abaixo), anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CPA.9.086.H4(S241P), CPA.9.083.H4(S241P), CHA.9.547.7.H4(S241P), e CHA.9.547.13.H4(S241P), CHA.9.547.18 encontram um uso particular em algumas modalidades.

[00598] Em algumas modalidades, a presente invenção também fornece anticorpos anti-PVRIG que compreendem as sequências de anticorpos anti-PVRIG das Figuras 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26 e/ou 40, que encontram uso no tratamento de câncer (incluindo a ativação de células T/e/ou células NK como descrito abaixo). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PVRIG compreendem:

Sequência de anticorpo para PVRIG (definição de IMGT CDR em negrito e sublinhado)

CHA.7.518.4 VH

[00599] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWV RQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYC**AREDKTARNAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179);

e

CHA.7.518.4 VL

[00600] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQ KPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QHFWGTPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180).

[00601] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são particularmente úteis no tratamento contra câncer. De modo geral, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são imunomoduladores devido ao fato de que, em vez de atacarem diretamente as

células cancerígenas, os anticorpos da invenção estimulam o sistema imunológico, geralmente inibindo-se a ação do receptor de via de sinalização (por exemplo, PVRIG ou TIGIT). Desse modo, diferentemente de terapias alvejadas a tumores que cujo objetivo é inibir vias moleculares que são cruciais para o crescimento e desenvolvimento de tumores e/ou depleção de células tumorais, a imunoterapia contra câncer tem como objetivo estimular o sistema imunológico do próprio paciente para eliminar células cancerosas, o que fornece destruição do tumor de vida longa. Várias abordagens podem ser usadas na imunoterapia contra câncer, entre as mesmas, estão as vacinas terapêuticas contra o câncer para induzir respostas de células T específicas de tumor e anticorpos imunoestimuladores (isto é, antagonistas de receptores inibidores = vias de sinalização imunológicas) para remover vias imunossupressoras.

[00602] As respostas clínicas com terapia alvejada ou terapias anticâncer convencionais tendem a ser transitórias, à medida que as células cancerosas desenvolvem resistência, e a recorrência do tumor ocorre. No entanto, o uso clínico da imunoterapia contra o câncer nos últimos anos mostrou que esse tipo de terapia pode ter respostas clínicas duradouras, mostrando um impacto considerável na sobrevivência a longo prazo. No entanto, embora as respostas sejam a longo prazo, apenas um pequeno número de pacientes responde (em oposição à terapia convencional ou direcionada, em que um grande número de pacientes responde, porém as respostas são transitórias).

[00603] No momento em que um tumor é detectado clinicamente, o mesmo já passou pelo sistema de defesa imunológica adquirindo-se propriedades imunorresistentes e imunossupressoras e criando-se um microambiente tumoral imunossupressor através de vários mecanismos e uma variedade de células imunológicas.

[00604] Consequentemente, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG,

anti-TIGIT e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são úteis no tratamento do câncer. Devido à natureza de um mecanismo de ação imuno-oncológico, o receptor de via de sinalização (TIGIT ou PVRIG) não precisa necessariamente ser superexpresso ou correlacionado com um tipo específico de câncer; isto é, o objetivo é fazer com que os anticorpos suprimam as células T e a ativação das células NK, de modo que o sistema imunológico busque os cânceres.

[00605] O termo "câncer", conforme usado no presente documento, deve ser entendido de forma geral como abrangendo qualquer doença neoplásica (invasiva ou metastática) que é determinada por um tumor ou crescimento maligno (por exemplo, divisão celular descontrolada). O termo "câncer" ou "canceroso", conforme usado no presente documento, deve ser entendido como abrangendo qualquer doença neoplásica (invasiva, não invasiva ou metastática) que é determinada por uma divisão celular anormal e descontrolada causando crescimento maligno ou tumor, cujos exemplos não limitativos são descritos no presente documento. Isso inclui qualquer afecção fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada pelo crescimento celular não regulado. Os exemplos de câncer são exemplificados nos exemplos de trabalho e também são descritos dentro da especificação.

[00606] Os exemplos não limitativos de câncer que podem ser tratados com o uso dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção incluem, porém sem limitação, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia. Exemplos mais particulares de tais cânceres incluem câncer de células escamosas, câncer de pulmão (incluindo câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão), câncer do peritôneo, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou câncer de estômago (incluindo câncer gastrointestinal), câncer esofágico, melanoma, mesotelioma, câncer de células Merkel, câncer pancreático, glioblastoma, câncer cervical, câncer de ovário,

câncer do fígado, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer colorretal, carcinoma uterino ou endometrial, câncer da glândula salivar, câncer renal ou do rim, câncer de próstata, câncer vulvar, câncer de tireoide, carcinoma hepático e vários tipos de câncer de cabeça e pescoço, câncer de laringe, câncer da cavidade oral, câncer urotelial, tumores mutantes KRAS, síndromes mielodisplásicas (MDS), assim como malignomas de células B (incluindo linfoma de não Hodgkin de baixo grau/folicular (NHL); NHL linfoide pequeno (SL); NHL de grau intermediário/folicular; NHL difuso de grau intermediário; NHL imunoblástico de alto grau, NHL linfoblástico de alto grau; NHL de células não clivadas pequenas de elevado grau; NHL de doença volumosa; linfoma de células do manto; Linfoma relacionado à AIDS; e Macroglobulinemia de Waldenström); leucemia linfoide crônica (CLL); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia de células pilosas; leucemia mieloblástica crônica; mieloma; mieloma múltiplo e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (PTLD), malignâncias linfoides, proliferação vascular anormal associada a facomatoses, edema (como aquele associado a tumores do cérebro), e síndrome de Meig, câncer retal, câncer de célula renal, sarcoma de tecido mole, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinoide, ovariano precoce ou tardio (incluindo metastático).

[00607] Conforme mostrado nos Exemplos do documento nº WO2016/134333, a PVRIG é superexpressa e/ou correlacionada com a infiltração de linfócitos tumorais (conforme demonstrado pela correlação com a expressão de CD3, CD4, CD8 e PD-1) em vários tumores diferentes de várias origens e, portanto é útil no tratamento contra qualquer câncer, incluindo, porém sem limitação, câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer do endométrio, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de

pulmão, melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (linfoma de não-Hodgkin (NHL) e linfoma de Hodgkin (HD)), Leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide aguda de células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma e câncer de esôfago.

[00608] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.7.518.1 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00609] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.7.538.1.2 como a porção de

ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00610] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.7.518.4 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL),

leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00611] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CPA.9.086 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas),

câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00612] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CPA.9.083 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00613] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.9.547.7 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de

pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00614] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CHA.9.547.13 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer

de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00615] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem CPA.9.547.18 como a porção de ligação a PVRIG podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00616] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem as sequências a seguir podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago, em que os biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT compreendem as sequências a seguir.

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

[00617] *QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQA PGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.175);

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Ckappa

[00618] *DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGK APKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT PYTFGQGTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:3176);

e

CPA.9.086 HC Clambda Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

[00619] *EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS*ASGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S** C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.177);

CPA.9.086 LC CH1

[00620] *QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIP GTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVW DDIGRVLQLGGGTQLAVL*SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO:3.178).

[00621] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores

mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00622] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem as sequências a seguir podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago, em que os biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT incluem um dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT a seguir:

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00623] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.544);

e

CPA.9.086 VH

[00624] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

[00625] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00626] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00627] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

E

CPA.9.086 VH

[00628] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

[00629] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

[00630] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00631] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CHA.9.547.18 VH

[00632] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00633] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00634] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00635] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

e

CHA.9.547.18 VH

[00636] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00637] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00638] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00639] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PVRIG que compreendem as sequências a seguir podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical,

câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago, em que os biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT incluem um dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT a seguir.

[00640] um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00641] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CPA.9.086 VH

[00642] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

[00643] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ

QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00644] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00645] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

e

CPA.9.086 VH

[00646] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

[00647] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

[00648] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV

RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00649] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CHA.9.547.18 VH

[00650] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00651] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00652] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00653] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

e

CHA.9.547.18 VH

[00654] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00655] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00656] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00657] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreendem as sequências a seguir podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes

KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS), câncer de esôfago, em que os biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT incluem um dos anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT a seguir:

[00658] um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00659] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CPA.9.086 VH

[00660] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00661] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV

RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00662] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

E

CPA.9.086 VH

[00663] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634);

CPA.9.086 VL

[00664] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

[00665] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539);

CHA.7.518.1 VL

[00666] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544);

e

CHA.9.547.18 VH

[00667] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00668] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668);

OU

um biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00669] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 LC

[00670] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

e

CHA.9.547.18 VH

[00671] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00672] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00673] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

[00674] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PVRIG que compreendem as sequências a seguir podem encontrar uso em tratamento de câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), Leucemia Linfoide Aguda de Células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer de bexiga, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mieloma e síndromes Mielodisplásicas (MDS):

um anticorpo anti-PVRIG que compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00675] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL

SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179)

e

CHA.7.518.4 VL

[00676] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180).

[00677] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

C. TERAPIAS COMBINADAS

[00678] Conforme é conhecido na técnica, as terapias de combinação que compreendem um anticorpo biespecífico terapêutico anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT que tem como alvo um alvo de imunoterapia e um agente terapêutico adicional, específico para a afecção de doença, se mostram consideravelmente promissoras. Por exemplo, na área da imunoterapia, há uma série de terapias de combinação promissoras com o uso de um agente quimioterapêutico (ou um fármaco de molécula pequena ou um anticorpo antitumoral) ou com um anticorpo de imuno-oncologia (por exemplo, um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção).

[00679] Os termos “em combinação com” e “coadministração” não estão limitados à administração dos agentes profiláticos ou terapêuticos exatamente ao mesmo tempo. Em vez disso, entende-se que o anticorpo e o outro agente ou agentes são administrados em uma sequência e dentro de um intervalo de tempo de modo que os mesmos possam atuar juntos para fornecer um benefícios que é aumentado versus o tratamento com apenas o anticorpo

da presente invenção ou outro agente ou outros agentes. É preferencial que o anticorpo e o outro agente ou agentes atuem de maneira aditiva, e é especialmente preferencial que os mesmos atuem sinergicamente. Tais moléculas estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para o propósito pretendido. O profissional médico versado pode determinar empiricamente ou, considerando-se a farmacocinética e modos de ação dos agentes, a dose apropriada ou doses apropriadas de cada agente terapêutico, assim como os tempos e métodos de administração apropriados.

[00680] Consequentemente, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção podem ser administrados concomitantemente com um ou mais outros regimes terapêuticos ou agentes. Os regimes ou agentes terapêuticos adicionais podem ser usados para melhorar a eficácia ou segurança do anticorpo biespecífico the anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT. Além disso, os regimes ou agentes terapêuticos adicionais podem ser usados para tratar a mesma doença ou uma comorbidade em vez de alterar ação do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT. Por exemplo, um anticorpo biespecífico anti-PVRIG, anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção pode ser administrado ao paciente juntamente com quimioterapia, radioterapia ou tanto quimioterapia quanto radioterapia.

1. ANTICORPOS BIESPECÍFICOS PVRIG, TIGIT E/OU PVRIG/TIGIT COM PEQUENAS MOLÉCULAS QUIMIOTERAPÊUTICAS

[00681] Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da presente invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais outros agentes profiláticos ou terapêuticos, incluindo porém sem limitação agentes citotóxicos, agentes quimioterapêuticos, citocinas, agentes inibidores do crescimento, agentes anti-hormonais, inibidores da quinase, agentes anti-angiogênicos, cardioprotetores, agentes imunoestimulantes, agentes

imunossupressores, agentes que promovem a proliferação de células hematológicas, inibidores de angiogênese, inibidores da proteína tirosina quinase (PTK) ou outros agentes terapêuticos.

[00682] Nesse contexto, um “agente quimioterapêutico” é um composto químico útil no tratamento do câncer. Os exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem agentes alquilantes, como tiotepa e ciclofosfamida, sulfonatos de alquila, tais como busulfano, improssulfano e piposulfano; aziridinas, como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas, incluindo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina e bulatacinona); delta-9-tetra-hidrocanabinol (dronabinol, MARINOL'); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; uma camptotecina (incluindo o topotecano analógico sintético (HYCAMTN®), CPT-11 (irinotecano, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina e 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo os análogos sintéticos da mesma, adozelesina, carzelesina e bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilico; teniposida; criptoficinas (particularmente, criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; uma sarcodictiina; espongistatina; mostardas de azoto, como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenosterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracilo; nitrosoureias, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina e ranimnustina; antibióticos, como os antibióticos enodiina (por exemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gama e calicheamicina omegal (consulte, por exemplo, Agnew, Chem Int. Ed. Engl., 33:183 a 186 (1994)); dinamicina, incluindo dinamicina A; assim como cromóforos de neocarzinostatina e cromóforos antibióticos de cromoproteína

enodiina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autoramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L- norleucina, doxorrubicina (incluindo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina e desoxidorxicubina), epirrubicina, esorubicina, idarrubicina, marcomicomicina, mitomicinas, como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptomicina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, como metotrexato e 5-fluorouracilo (5-FU); análogos do ácido fólico, como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didasoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgios, tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenais, como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, como ácido frolínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracila; amsacrina; bestrabucila; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinano; lonidainina; maitansinoides, como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; 2-etil-hidrazida; procarbazina; PSK.RTM. complexo polissacárido (JHS Natural Products, Eugeno, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermânio; ácido tenuázico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente, toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina (ELDISINA®, FILDESIN®); dacarbazina; manomona; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina;

arabinosida (“Ara-C”); tiotepa; taxóidas, por exemplo, paclitaxel (TAXOL®; Bristol- Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), ABRAXANE®, formulação de nanopartículas de paclitaxel sem modificação de albumina, livre de cremophor (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.) e docetaxel (TAXOTERE® Rhona-Poulenc Rorer, Antony, França); cloranbucil; gemcitabina (GEMZARM®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, como cisplatina e carboplatina; vinblastina (VELBAN®); platina; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatina; leucovovina; vinorelbina (NAVELBINA®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinóidas, como ácido retinóico; capecitabina (XELODA®); sais, ácidos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis de qualquer dentre o supracitado; assim como combinações de dois ou mais do supracitado, como CHOP, uma abreviação para uma terapia combinada de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona; PVC, uma abreviatura de uma terapia combinada de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona; e FOLFOX, uma abreviatura de um regime de tratamento com oxaliplatina (ELOXATIN®) combinada com 5-FU e leucovorina.

[00683] De acordo com pelo menos algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção poderiam ser usados em combinação com qualquer um dos padrões conhecidos na técnica de tratamento de cuidados contra o câncer (conforme pode ser constatado, por exemplo, em http://www.cancer.gov/cancertopics).

[00684] Assim, em alguns casos, os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT descritos no presente documento (particularmente aqueles incluindo CHA.7.538.1.2 e/ou CHA.7.518.1 como a porção de ligação a PVRIG) podem ser combinados com agentes quimioterápicos. Da mesma forma, o biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT descrito no presente documento

(particularmente aquele incluindo CPA.9.086, CPA.9.083 e/ou CHA.9.547.13 como a porção de ligação a TIGIT) pode ser combinado com agentes quimioterápicos.

[00685] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

[00686] *QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQA PGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.175)

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Ckappa

[00687] *DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGK APKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGT PYTFGQGTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:3.176)

CPA.9.086 HC Clambda Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

[00688] *EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS*ASGQPKAAPSVTLFPPSSE

ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S** C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3.177)

CPA.9.086 LC CH1

[00689] *QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIP GTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVW DDIGRVLQLGGGTQLAVL*SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO:3.178)

[00690] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

Sequência de anticorpo para PVRIG (definição de IMGT CDR em **negrito e sublinhado**)

CHA.7.518.4 VH

[00691] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWV RQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYC**AREDKTARNAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179);

CHA.7.518.4 VL

[00692] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQ KPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C**QHFWGTPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180);

E

Sequência de anticorpo para TIGIT (definição de IMGT CDR em **negrito e**

sublinhado)

CHA.9.547.18 VH

[00693] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYI**MSWVRQAPGKGLEWVAT**ISGGSKGQ**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**AKWLLSYYAMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664);

CHA.9.547.18 VL

[00694] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS**QSMAIW**LSWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGQSYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00695] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539)

CHA.7.518.1 VL

[00696] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.544)

E

CPA.9.086 VH

[00697] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634)

CPA.9.086 VL

[00698] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ

QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639).

[00699] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00700] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179)

CHA.7.518.4 VL

[00701] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180)

E

CPA.9.086 VH

[00702] EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1.634)

CPA.9.086 VL

[00703] QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQ QIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL (SEQ ID NO:1.639).

[00704] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

HA.7.518.1 VH

[00705] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV

RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.539)

HA.7.518.1 VL

[00706] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQK PGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.544)

E

CHA.9.547.18 VH

[00707] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664)

CHA.9.547.18 VL

[00708] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

[00709] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que pode ser combinado com agentes quimioterápicos compreende as seguintes sequências:

CHA.7.518.4 VH

[00710] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3.179)

CHA.7.518.4 VL

[00711] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3.180)

E

CHA.9.547.18 VH

[00712] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1.664)

CHA.9.547.18 VL

[00713] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1.668).

D. AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

[00714] De modo geral, os anticorpos biespecíficos anti-TIGIT, e/ou anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção são administrados a pacientes com câncer, e a eficácia é avaliada, de diversas maneiras, como descrito no presente documento. Desse modo, embora os ensaios padrão de eficácia possam ser realizados, como carga de câncer, tamanho do tumor, avaliação da presença ou extensão da metástase etc., os tratamentos de imuno-oncologia podem também ser avaliados com base nas avaliações do estado imunológico. Isso pode ser realizado de várias maneiras, incluindo ensaios *in vitro* e *in vivo*. Por exemplo, a avaliação de mudanças no estado imunológico (por exemplo, presença de células T ICOS+ CD4+ em seguida do tratamento com ipi), juntamente com medições "à moda antiga", tais como carga, tamanho, invasão, envolvimento do LN, metástase do tumor etc. pode ser realizada. Desse modo, qualquer um ou todos dentre os seguintes podem ser avaliados: os efeitos inibidores de PVRIG ou TIGIT na ativação ou proliferação de células T $CD4^+$, ativação ou proliferação de células $CD8^+$ T (CTL), atividade citotóxica mediada por células T $CD8^+$ e/ou depleção celular mediada CTL, atividade de célula NK, depleção celular mediada por NK, os efeitos potenciadores de PVRIG ou TIGIT na diferenciação e proliferação de células

Treg e imunossupressão ou tolerância imunológica mediada por célula supressora derivada de Treg ou mieloide (MDSC), e/ou os efeitos de PVRIG ou TIGIT na produção de citocina pró-inflamatória por células imunológicas, por exemplo, produção de IL-2, IFN-ɣ ou TNF-α por células T ou outras células imunes.

[00715] Em algumas modalidades, a avaliação do tratamento é realizada avaliando-se a proliferação de célula imune, com o uso de, por exemplo, método de diluição CFSE, coloração intracelular Ki67 de células efetoras imunes e método de incorporação 3H-Timidina.

[00716] Em algumas modalidades, a avaliação do tratamento é feita avaliando-se o aumento na expressão gênica ou os níveis aumentados de proteína de marcadores associados à ativação, incluindo um ou mais dentre: CD25, CD69, CD137, ICOS, PD1, GITR, OX40 e desgranulação celular medida por expressão de superfície de CD107A.

[00717] Em algumas modalidades, a avaliação do tratamento é feita através da avaliação da quantidade de proliferação de células T na ausência de tratamento, por exemplo, antes da administração dos anticorpos da invenção. Após a administração, caso o paciente tiver um aumento na proliferação de células T, por exemplo, um subgrupo de células T do paciente está se proliferando, isso é uma indicação de que as células T foram ativadas.

[00718] De modo semelhante, a avaliação do tratamento com os anticorpos da invenção pode ser feita medindo-se os níveis de IFNγ do paciente antes da administração e após a administração para avaliar a eficácia do tratamento. Isso pode ser feito dentro de horas ou dias.

[00719] Em geral, os ensaios de expressão genética são realizados conforme conhecido na técnica. Consulte, por exemplo, Goodkind et al., Computers and Chem. Eng. 29(3):589 (2005), Han et al., Bioinform. Biol. Insights 11/15/15 9(Suppl. 1):29 a 46, Campo et al., Nod. Pathol. janeiro de 2013; supl. 26 1:S97 a S110, cujas técnicas de expressão gênica são

incorporadas expressamente a título de referência no presente documento.

[00720] De modo geral, as medições de expressão de proteína também são realizadas de modo semelhante, conforme conhecido na técnica, consultar, por exemplo, Wang et al., Recent Advances in Capillary Electrophoresis-Based Proteomic Techniques for Biomarker Discovery, Methods. Mol. Biol. 2013:984:1 a 12; Taylor et al, BioMed Res. Volume 2014, ID de Artigo 361590, 8 páginas, Becerk et al., Mutat. Res 17 de junho de 2011: 722 (2): 171 a 182, cujas técnicas de medição são expressamente incorporadas no presente documento a título de referência.

[00721] Em algumas modalidades, a avaliação de tratamento é realizada avaliando-se a atividade citotóxica medida por detecção de viabilidade de célula-alvo por meio da estimativa de diversos parâmetros celulares, tais como atividade enzimática (que inclui atividade de protease), permeabilidade de membrana celular, aderência celular, produção de ATP, produção coenzimática e atividade de absorção de nucleotídeo. Exemplos específicos desses ensaios incluem, porém, sem limitação a Trypan Blue ou marcação de PI, método de liberação de ^{51}Cr ou ^{35}S, atividade de LDH, ensaios MTT e/ou WST, ensaio Calcein-AM, ensaio com base luminescente e outros.

[00722] Em algumas modalidades, a avaliação de tratamento é realizada avaliando-se a atividade de célula T medida por produção de citocina, medição intracelularmente em cultura sobrenadante com o uso de citocinas que inclui, porém, sem limitação a IFNγ, TNFα, GM-CSF, IL2, IL6, IL4, IL5, IL10, IL13 com o uso de técnicas bem conhecidas.

[00723] Assim, a avaliação do tratamento pode ser feita com o uso de ensaios que avaliam um ou mais dentre o seguinte: (i) aumentos da resposta imunológica, (ii) aumentos na ativação de células T αβ e/ou γδ, (iii) aumento de atividade de célula T citotóxica, (iv) aumentos em atividade de célula NK e/ou NKT, (v) alívio de supressão de células T αβ e/ou γδ, (vi) aumentos na

secreção de citocinas pró-inflamatórias, (vii) aumentos em secreção de IL-2; (viii) aumentos na produção de interferon-ɣ, (ix) aumentos na resposta Th1, (x) diminbuições na resposta de Th2, (xi) diminuições ou eliminação do número de células e/ou atividade de pelo menos uma dentre as células T reguladoras (Tregs).

E. ENSAIOS PARA MEDIR A EFICÁCIA

[00724] Em algumas modalidades, a ativação de células T é avaliada com o uso de um ensaio de Reação de Linfócito Misturado (MLR) conforme é descrito nos Exemplos. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00725] Em uma modalidade, o ensaio da via de sinalização mede aumentos ou diminuições na resposta imunológica, conforme medido, por exemplo, por fosforilação ou defosforilação de diferentes fatores ou medindo-se outas modificações após a tradução. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00726] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em ativação de células T αβ e/ou γδ conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, para um exemplo CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00727] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em atividade de célula T citotóxica conforme medido, por exemplo, por eliminação direta de células-alvo como, por exemplo, células cancerígenas ou por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, para um

exemplo CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00728] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em atividade de célula NK e/ou NKT conforme medido, por exemplo, por eliminação direta de células-alvo como, por exemplo, células cancerígenas ou por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, por exemplo, CD107a, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00729] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em supressão de célula T αβ e/ou γδ conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, para um exemplo CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00730] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em secreção de citocina pró-inflamatória conforme medido, por exemplo, por ELISA ou por Luminex ou por métodos à base de microesfera Multiplex ou por marcação intracelular e análise FACS ou por Alispot etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00731] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em secreção de IL-2 conforme medido, por exemplo, por ELISA ou por Luminex ou por métodos à base de microesfera Multiplex ou por marcação intracelular e análise FACS ou por Alispot etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00732] Em uma modalidade, o ensaio da via de sinalização mede aumentos ou diminuições na produção do interferon-ɣ, conforme medido, por exemplo, por ELISA ou por Luminex ou por métodos com base em microesfera Multiplex ou por manchamento intracelular e análise por FACS ou por Alispot etc. Um aumento na atividade indica atividade imunoestimulante. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00733] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em resposta de Th1 conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00734] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em resposta de Th2 conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00735] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em atividade e/ou número celular de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs), conforme medido, por exemplo, por citometria de fluxo ou por IHC. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00736] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em números celulares de macrófagos M2, conforme medido, por exemplo, por citometria de fluxo ou por IHC. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00737] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede

aumentos ou diminuições em atividade pró-tumorigênica de macrófago M2, conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00738] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em aumento de neutrófilos N2, conforme medido, por exemplo, por fluxo citometria ou por IHC. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00739] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em atividade pró-tumorigênica de neutrófilos N2, conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00740] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em inibição de ativação de célula T, conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, para um exemplo CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00741] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em inibição de ativação de CTL, conforme medido, por exemplo, por eliminação direta de células-alvo como, por exemplo, células cancerígenas ou por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, por exemplo, CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade

imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00742] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em exaustão de célula T αβ e/ou γδ, conforme medido, por exemplo, por alterações em expressão de marcadores de ativação. Uma diminuição em resposta indica atividade imunoestimuladora. Diminuições apropriadas são iguais àquelas para aumentos, delineadas abaixo.

[00743] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em resposta de célula T αβ e/ou γδ conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, para um exemplo CD137, CD107a, PD1, etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00744] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em estímulo de respostas de memória de antígeno específico conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, por exemplo, CD45RA, CCR7 etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00745] Em uma modalidade, o ensaio da via de sinalização mede aumentos ou diminuições na apoptose ou na lise de células cancerosas conforme medido, por exemplo, por ensaios de citotoxicidade, tais como, por exemplo, ensaios com base em MTT, liberação de Cr, AM de Calcina ou em citometria fluxo como, por exemplo, diluição de CFSE ou manchamento com iodeto de propídeo etc. Um aumento na atividade indica a atividade imunoestimulante. Aumentos apropriados em atividade são delineados

abaixo.

[00746] Em uma modalidade, o ensaio de trajetória de sinalização mede aumentos ou diminuições no estímulo do efeito citotóxico ou citostático em células cancerosas, conforme medido, por exemplo, por ensaios de citotoxicidade, tais como, por exemplo, MTT, liberação de Cr, Calcina AM ou por ensaios com base em citometria de fluxo como, por exemplo, uma diluição de CFSE ou marcação com iodeto de propídio etc. Um aumento na atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00747] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em eliminação direta de células cancerígenas, conforme medido, por exemplo, por ensaios de citotoxicidade, tais como, por exemplo, MTT, liberação de Cr, Calcine AM, ou por ensaios à base de citometria de fluxo como, por exemplo, diluição de CFSE ou marcação de iodeto de propídio etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00748] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em atividade de Th17, conforme medido, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00749] Em uma modalidade, o ensaio de via de sinalização mede aumentos ou diminuições em indução de citotoxicidade dependente de complemento e/ou citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo, conforme medido, por exemplo, por ensaios de citotoxicidade, tais como, por exemplo, MTT, liberação de Cr, Calcine AM, ou por ensaios à base de citometria de fluxo como, por exemplo, diluição de CFSE ou marcação de

iodeto de propídio etc. Um aumento em atividade indica atividade imunoestimuladora. Aumentos apropriados em atividade são delineados abaixo.

[00750] Em uma modalidade, ativação de célula T é medida, por exemplo, pela eliminação direta de células-alvo como, por exemplo, células cancerígenas ou por secreção de citocina ou por proliferação ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, por exemplo, CD137, CD107a, PD1, etc. Para células T, aumentos em proliferação, marcadores de superfície de célula de ativação (por exemplo, CD25, CD69, CD137, PD1), citotoxicidade (habilidade em eliminar células-alvo), e produção de citocina (por exemplo, IL-2, IL-4, IL-6, IFNγ, TNF-a, IL-10, IL-17A) seriam indicativos de modulação imunológica que seria consistente com a eliminação aprimorada de células cancerígenas.

[00751] Em uma modalidade, a ativação de célula NK é medida, por exemplo, por eliminação direta de células alvo como, por exemplo, células cancerígenas ou por secreção de citocina ou por alterações em expressão de marcadores de ativação como, por exemplo, CD107a, etc. Para células NK, aumentos em proliferação, citotoxicidade (habilidade em eliminar células alvo e aumentos em expressão de CD107a, granzima e perforina), produção de citocina (por exemplo, IFNγ e TNF), e expressão de receptor de superfície de célula (por exemplo, CD25) seriam indicativos de modulação imunológica que seria consistente com a eliminação apropriada de células cancerígenas.

[00752] Em uma modalidade, a ativação de célula T γδ é medida, por exemplo, por secreção de citocina ou por proliferação ou por mudanças na expressão de marcadores de ativação.

[00753] Em uma modalidade, a ativação de células Th1 é medida, por exemplo, pela secreção de citocina ou por mudanças na expressão de marcadores de ativação.

[00754] Os aumentos apropriados na atividade ou resposta (ou

diminuições, apropriadas conforme ressaltado acima), são aumentos de pelo menos cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 98 a 99% por cento em relação ao sinal em uma amostra de referência ou em amostras de controle, por exemplo, amostras de teste que não contêm um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT da invenção.

[00755] De modo similar, aumentos de pelo menos uma, duas, três, quatro ou cinco vezes em comparação com amostras de referência ou controle mostram eficácia.

X. EXEMPLOS

EXEMPLO 1: GERAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT

1. INTRODUÇÃO

[00756] PVRIG e TIGIT são receptores de via de sinalização imunológica inibitória expressos em células T e células Natural Killer. O bloqueio mediado por anticorpo da interação desses receptores com seus respectivos ligantes resulta em aumento da atividade das células T. A combinação da terapia de anticorpos anti-PVRIG e anti-TIGIT resulta em efeito sinérgico ou aditivo em ensaios funcionais *in* vitro. No presente documento, foi gerado e caracterizado um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT e foi mostrado que o anticorpo retém a afinidade de ligação de cada braço para o respectivo antígeno alvo. Além disso, o PVRIG/TIGIT BsAb é equivalente à combinação de anticorpos anti-PVRIG e anti-TIGIT no ensaio funcional *in vitro* baseado em células T.

2. PROTOCOLOS

[00757] **Projeto de Construto de anti-PVRIG/anti-TIGIT Biespecífico:** Representantes de múltiplos anticorpos inibidores duplos biespecíficos PVRIG/TIGIT foram criados em três formatos diferentes com o uso de uma combinação de modificação genética de Fc de empacotamento "knob into hole" (KIH) e CrossMab, KIH scFv-Fab ("Abridor de garrafa") e

sequências à base de formatos de heterodimerização isovolumétrica de "abridor de garrafa" ("IH") depositadas em IMGT (http://www.imgt.org, posições baseadas em numeração Eu; consulte também as Figuras 42 a 44). Para criar anticorpos biespecíficos totalmente humanos no formato KIH CrossMab, a cadeia pesada variável CPA.9.086 mais um ligante de dois aminoácidos de alanina e serina foi fundida com o domínio Lambda constante humano e os domínios CH2 e CH3 de IgG4 humana contendo mutações S241P, S354C, E356D, M358L e T366W. O domínio de cadeia leve variável CPA.9.086 mais um ligante de duas serinas foi fundido ao CH1 de IgG4 humana. O domínio de cadeia pesada variável CHA.7.518.1.H4(S241P) foi fundido com o domínio CH1 de IgG4 humana e os domínios CH2 e CH3 de IgG4 humana contendo mutações Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A e Y407V. O domínio de cadeia leve variável CHA.7.518.1.H4 (S241P) foi fundido com o domínio Kappa constante humano. Para o formato de "abridor de garrafa" KIH, os mesmos construtos de cadeia pesada e leve CHA.7.518.1 acima foram usados e emparelhados com um fragmento variável de cadeia única (scFv) de CPA.9.086 fundido à região de dobradiça de IgG4 humana e também contendo CH2 e CH3 com as mutações "knob" listadas acima. A ordem de cadeia pesada e da cadeia leve foi variada no formato de cadeia única (VH-VL ou VL-VH) para avaliar os efeitos na expressão e estabilidade. Para o formato de abridor de garrafa de heterodimerização isovolumétrica, várias combinações de domínio variável foram avaliadas (CPA.9.086 scFv emparelhado com CHA.7.518.1, CHA.7.518.1 scFv emparelhado com CPA.9.086, CHA.9.547.18 scFv emparelhado com CHA.7.518.4 e CHA.7.518.4 scFv emparelhado com CHA.547.18) construtos contendo scFv tinham as seguintes substituições nos domínios CH2 e CH3: F234V L235A G236del S267K S357Q S364K. Os construtos de Fab continham as seguintes substituições: N208D E233P F234V L235A G236del S267K Q295E L368D K370S N384D Q418E N421D. As substituições E233P F234V L235A

G236del S267K e E233P F234V L235A G236del S267K K370S N384D Q418E N421D foram incorporadas para reduzir a ligação ao receptor Fc.

[00758] **Expressão de Anticorpo Biespecífico de CHA.7.518.1.H4 (S241P) /CPA.9.086:** O DNA para cada um desses construtos foi clonado no vetor de expressão pcDNA3.4 (ThermoFisher) para produzir quatro vetores separados. Para expressar anticorpos biespecíficos, o DNA de cada construto foi transfectado em células Expi293 de crescimento logarítmico de 3 ml (ThermoFisher) a uma concentração total final de 1 ug/ml. Várias razões de cadeias pesadas e cadeias leves foram analisadas quanto ao rendimento de expressão por eletroforese capilar LabChip (Perkin Elmer) em condições redutoras e não redutoras. Isso permite que a quantidade relativa de cadeia pesada não complexada e cadeia leve seja determinada qualitativamente para várias condições. Uma vez que as razões ideais foram determinadas, produções em maior escala foram realizadas e os anticorpos biespecíficos expressos purificados

[00759] **Purificação de Anticorpo Biespecífico de CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086:** Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT foram purificados com o uso de purificação por afinidade e cromatografia de exclusão por tamanho.

[00760] **Purificação por Afinidade com Proteína A:** A cromatografia de afinidade da Proteína A (ProA) foi realizada no sobrenadante para purificar o anticorpo biespecífico (BsAb) do sobrenadante da cultura celular. O sobrenadante foi preparado para cromatografia pela adição de 20 ml de Fosfato de Sódio a 1M e pH 7,4 (Teknova) e 100 ml de NaCl a 5M (Teknova) por 1.000 ml de sobrenadante seguido por filtração de 0,22 µm. A separação foi realizada em um AKTA Pure (GE Healthcare) com uma coluna HiTrap de 5 ml de MabSelect SuRe (GE Healthcare) equilibrada com 20 mM de fosfato de sódio a pH 7,4, 0,6 M de NaCl (Teknova). O sobrenadante foi carregado a 1,25 ml/minuto. Após o carregamento, a coluna foi lavada com tampão de

equilíbrio para 10 CV a 5 ml/min. A eluição foi feita em duas etapas. A etapa um foi com Citrato de Sódio a 20 mM, pH 3,6, NaCl a 150 mM (Teknova) e a etapa 2 foi com Glicina a 100 mM, pH 2,7, NaCl a 150 mM (Teknova). Ambas as eluições foram realizadas ao longo de 4,3 CV a 5 ml/min. A coleta de frações de 12 ml em tubo pré-carregado com 2,25 ml de 1 M Tris a pH 7,5 (Teknova). As frações foram analisadas quanto à concentração de proteína por absorbância a 280 nm com o uso de um NanoDrop (Thermo) e teor de monômero por HPLC-SEC analítico.

[00761] **Separação de monômero e componentes de alto peso molecular (HMW):** A cromatografia de exclusão de tamanho preparativa (SEC) foi realizada no anticorpo biespecífico purificado com Pro A para separar o monômero de HMW. O BsAb foi preparado para cromatografia SEC por filtração de 0,22 μm. A separação foi realizada em um AKTA Pure (GE Healthcare) executando um gradiente isocrático de PBS, pH 7,3 (Teknova). O BsAb foi carregado em uma coluna Superdex 200pg 26/600 (GE Healthcare) a 2,6 ml/min. A eluição foi com 1 volume de coluna (CV) de PBS a 2,6 ml/min. As frações foram coletadas após o volume vazio. O HMW eluiu antes do monômero conforme esperado. As frações de pico foram executadas em HPLC-SEC para determinar a porcentagem de monômero versus HMW e a concentração foi determinada por absorvância a 280 nm. Monômero e frações contendo HMW foram agrupados separadamente.

[00762] **Análise de SEC-HPLC:** A análise foi realizada com o uso de um sistema Acquity UPLC (Waters) e uma Proteína BEH SEC, 200A, 1,7 um, 4,6 mm X 150 mm, 10K a 450 K (Waters) foi usada como a coluna SEC. A separação SEC foi realizada em temperatura ambiente isocraticamente com o uso de uma fase móvel que consiste em PBS, pH 7,4 (Teknova). A taxa de fluxo foi de 0,25 ml min− 1. As quantidades relativas de monômero BiSpAb, agregados e fragmentos foram quantificadas por cálculo das áreas de pico detectadas pelos detectores ultravioleta (UV) a 280 nm.

[00763] **Ensaio cinético de SPR de ligação de TIGIT humano e PVRIG humano ao anticorpo biespecífico:** Todos os experimentos foram realizados com o uso de um instrumento ProteOn XPR 36 a 22 ºC, enquanto as amostras foram mantidas a 4 ºC durante o ensaio. Primeiro, as superfícies de captura de alta densidade foram preparadas com um anticorpo policlonal Fc anti-humano de cabra (Thermo Fisher) imobilizado em todas as linhas de captura verticais e pontos intermediários horizontais em um chip GLC (Bio Rad) usando acoplamento de amina padrão. Os níveis de imobilização típicos para o anticorpo policlonal para cada faixa foram cerca de 4.600 RU. O monômero TIGIT-HIS humano foi obtido junto à Sino Biological, enquanto PVRIG-HIS humano foi preparado internamente. O anticorpo biespecífico foi diluído a ~1/ml em tampão corrente, que foi 1xPBST com BSA filtrada adicionada a uma concentração final de 100 µg/ml. Para cada ciclo de "cinética de disparo único" no instrumento ProteOn, um anticorpo diferente foi capturado em duas linhas de captura verticais exclusivas por dois minutos. Após a troca do fluxo do tampão do ProteOn para a direção horizontal, as superfícies de captura foram estabilizadas por aproximadamente 15 a 20 minutos. Ao longo de ciclos de captura separados, seis concentrações de uma série de diluição de 3 dobras de TIGIT humano (362 pM a 88 nM) ou PVRIG humano (460 pM a 112 nM) foram injetadas por 2 minutos seguidos por 15 minutos de dissociação a uma taxa de fluxo de 100 µl/min. Três réplicas de cada série de concentração de antígeno foram injetadas sobre duas superfícies independentes do anticorpo biespecífico capturado, juntamente com vários ciclos de injeções de tampão para dupla referência. As superfícies de anticorpos anti-humanos foram regeneradas entre cada ciclo com dois pulsos de 30 segundos de ácido fosfórico 146 mM. Os sensogramas de TIGIT e PVRIG injetados no anticorpo biespecífico capturado foram processados com o uso de uma versão ProteOn do Scrubber e foram adaptados a um modelo de ligação cinética 1:1, incluindo um termo para transporte de massa.

[00764] **Ensaio de Sanduíche de SPR de TIGIT humano e PVRIG humano Ligados Simultaneamente ao Anticorpo Biespecífico:** Os experimentos foram realizados com o uso de um Biacore 3000 (GE Healthcare) a 22 ºC. TIGIT humano (Sino Biologicals) foi covalentemente imobilizado em todos os quatro canais de fluxo de um chip CM5 Biacore em níveis de RU que variaram de 800 RU a 1.000 RU com o uso de acoplamento de amina padrão. O anticorpo biespecífico foi injetado em uma célula de fluxo a uma concentração molecular de 25 nM por três minutos a uma taxa de fluxo de 25 µl/min. PVRIG humano foi, então, injetado simultaneamente a uma concentração de 116 nM por três minutos a uma taxa de fluxo de 25 µl/min na célula de fluxo TIGIT complexada com o anticorpo biespecífico e sobre uma superfície TIGIT de controle sem anticorpo biespecífico ligado. A superfície de controle de TIGIT foi subtraída por referência com o uso do software Scrubber 2.0 para processar os sensorgramas resultantes.

[00765] **ELISA de Envolvimento Duplo:** Para preparar placas de ELISA para análise de ligação de anticorpo biespecífico, as placas foram revestidas de um dia para o outro a 4 °C com 100 ul de PVRIG-hFc de 1 ug/ml. em PBS. No dia seguinte, a solução de revestimento foi rejeitada e a placa bloqueada com 250 µl de BSA a 2%, Tween 20 a 0,1% durante 2 horas. As cavidades foram lavadas 3X com 300 µl de 1X PBS a pH 7,4, Tween20 a 0,05% (tampão de lavagem). As amostras foram diluídas em série em incrementos de 3 dobras em 1X PBS a pH 7,4, 0,1% Tween20, 0,2% de BSA (tampão de ligação) de 1 µg/ml a 1,4 pg/ml e incubadas em temperatura ambiente por 1 hora com agitação a 300 RPM. Como controles, CHA.7.518.1.H4 (S241P), um anticorpo específico para PVRIG e CPA.9.086, um anticorpo específico para TIGIT, foram preparados e avaliados de forma semelhante como as amostras biespecíficas. As cavidades foram lavadas como acima e a capacidade para ligar TIGIT foi avaliada pela adição de 100 µl de 1 µg/ml de TIGIT-His (Sino Biological cat # 10917-H08H). Para avaliar

a ligação do anticorpo de controle, 100 µl de 1 µg/ml de PVRIG-His (Compugen, lote 20170623) foram adicionados às cavidades de CHA.7.518.1.H4(S241P) e 100 µl de TIGIT-His a 1 µg/ml adicionados às cavidades de CPA.9.086. A incubação com ligantes solúveis durou 1 hora em temperatura ambiente com agitação a 300 RPM. As cavidades foram lavadas como acima e, em seguida, a ligação do ligante solúvel foi detectada pela adição de 100 ul de conjugado HRP de anticorpo anti-His-Tag a 1 ug/ml (R&D Systems, Catálogo # MAB050H, clone # AD1.1.10 em tampão de ligação e incubado em temperatura ambiente com agitação a 300 RPM durante 1 hora. As cavidades foram lavadas 3X com tampão de lavagem como acima e 100 µl de substrato Ultra-TMB em temperatura ambiente (Moss Inc.) adicionados. Desenvolvimento foi durante 7 minutos e a reação interrompida pela adição de 100 ul a 2N de H_2SO_4. A placa foi lida no leitor de placas Molecular Devices SpectraMax 340PC-384 ajustada para um comprimento de onda de 450 nM.

[00766] Para avaliar a captura de TIGIT e a ligação de PVRIG solúvel dos anticorpos biespecíficos, foi realizado um ensaio semelhante ao usado acima. Neste caso, 100 µl/cavidade de proteína de fusão TIGIT-Fc a 1 µg/ml em 1X PBS pH 7,4 foi revestido de um dia para o outro a 4°C. A solução de revestimento foi descartada e as cavidades bloqueadas com 1X PBS a pH 7,4, BSA a 2% e Tween 20 a 0,1% por 2 horas em temperatura ambiente. Os controles biespecíficos e monoespecíficos usados acima foram diluídos em série na mesma faixa que para o experimento de captura PVRIG. O restante da experiência foi igual ao anterior, com a exceção de que PVRIG-His foi usado para a detecção de todas as amostras, exceto CPA.9.086, para o qual TIGIT-His foi usado.

[00767] **Expansão de célula T $CD8^+$ Específicas de CMV Humana**: Células mononucleares de sangue periférico reativas a CMV (PBMCs) (CTL) foram descongeladas, suspensas novamente a $2x10^6$ células/ml e estimuladas

com 1 µg/ml do peptídeo CMV pp65 (Anaspec) em meio de RPMI completo suplementado com 2 ng/ml de IL-2 humana recombinante (sistemas R&D) e 10 ng/ml de IL-7 humana recombinante (sistemas R&D) a 37 ºC com 5% de CO_2. Após 6 dias, as células foram divididas 1:2 e colocadas em repouso com baixa dose de IL-2 humana (100 IU/ml). No dia oito, as células foram colhidas e colocadas em placas novamente em IL-2 de baixa dosagem (100 U/ml) a 2 milhões/ml em meio de RPMI completo durante dois dias. No dia onze, as células são fenotipadas para pureza de células T $CD8^+$ e reatividade de CMV $pp65_{(495-503)}$.

[00768] As células foram manchadas com anti-CD3 (clone: OKT3)-sete aloficocianina (APC-Cy7; Biolegend), anti-CD8 (clone: H1T8a)-Alexa Fluor (AF) 488 (Biolegend), um coquetel combinado de anti-CD14 (clone: HCD14)- proteína de clorofila peridinina (PerCP-Cy5.5), anti-CD19 (clone: HIBCD14) PerCP-Cy5.5, anti-CD56 (clone: HCD56)-PerCP-Cy5.5(Biolegend), anti-TIGIT (clone: MBSA43)-aloficocianina (APC; e-Bioscience) ou controle de isotipo de IgG4 (Compugen) (APC: Biolegend), CHA.7.518.1.H4(S241P)-AF-647 (Compugen) ou controle de isotipo de IgG4-AF647 (Compugen), e anti-PD-1 (clone: EH12.2H7)-Brilliant Violet 421 (BV421: Biolegend) ou IgG1 (clone: MOPC21) BV421 (Biolegend). Para avaliar a frequência de células T $CD8^+$ reativas a tetrâmero, as PBMCs foram manchadas com Tetrâmero iTAg - HLA-A*02:01 de CMV $pp65_{(495 – 503)}$ (NLVPMVATV) - ficoeritrina (MBL-BION) por 30 minutos em temperatura ambiente. As células foram lavadas com tampão PBS/1% BSA/0,01% de azida de sódio, os dados foram adquiridos usando um citômetro de fluxo Fortessa (BD Biosciences) e analisados usando FlowJo (Treestar).

[00769] **Ensaio de Cocultura de célula T $CD8^+$ Específica de CMV Humano com Linhagens Celulares de Melanoma que expressam pp65**: Um ensaio de cocultura *in vitro* com células T $CD8^+$ específicas de CMV

humano foi utilizado para avaliar o efeito de anticorpos monoclonais (mAbs) para PVRIG ou TIGIT e um anticorpo biespecífico (BsAb) para PVTIG e TIGIT em secreção de citocina específica de antígeno. As células alvo utilizadas no ensaio de cocultura foram uma linhagem celular Mel-624 modificada (ATCC), Mel-624 pp65. Essa linhagem celular foi gerada expressando ectopicamente a proteína CMV, pp65. Isso resulta na apresentação de HLA-A2 dos peptídeos derivados de pp65 sem a necessidade de adicionar peptídeos pp65 exógenos. Uma titulação dependente da dose de bloqueio de receptor inibitório em células T CD8 reativas a pp65 de CMV em cocultura com linhagem celular cancerígena Mel-624 pp65 foi realizada. Uma série de diluição de 10 pontos de 4 dobras de anticorpo, começando em 132 nM e terminando em 0,001 nM, foi cocultivada com células Mel624 pp65 e células T CMV^+ $CD8^+$ em uma razão de 5:1 de células alvo (75.000) para T células (15.000). Células T, linhagens celulares tumorais e anticorpos foram adicionados juntos em uma placa de fundo em U de 96 cavidades (Costar) e incubados por 18 horas a 37 ºC. Os seguintes anticorpos foram testados: anti-PVRIG (CHA.7.518.1.H4 (S241P)), anti-TIGIT (CPA.9.086), uma combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086, anticorpos biespecíficos (CHA.7.518.1.H4 (S241P) ou CHA.7.518.4/CPA.9.086 ou CHA.9.547.18 BsAb) que têm como alvo PVRIG e TIGIT, e um controle de isotipo de IgG4 humana. Após o período de incubação de 18 horas, a quantidade de gama interferão humano (IFN-γ) no sobrenadante de cocultura foi medida por citometria de fluxo com o uso de um ensaio de microesfera citométrico (BD). Os dados foram analisados por regressão não linear e ajustados a um modelo de “Ligação específica de um sítio” ou “Um sítio - Ligação Total e inespecífica” com o uso de GraphPad Prism.

[00770] **Fluorimetria de Varredura Diferencial:** A temperatura de fusão fornece uma medida da estabilidade do anticorpo. Os anticorpos biespecíficos e monoespecíficos de controle foram analisados quanto à

desnaturação da temperatura de fusão e ligação do corante hidrofóbico SYPRO Orange (Thermo). Os anticorpos foram diluídos para uma concentração apropriada no tampão desejado com SYPRO Orange. Um instrumento StepOne Plus RT-PCR (Applied Biosystems) foi usado para realizar uma fusão controlada (25C-95C, rampa de 1 grau/minuto) e detectar fluorescência de laranja SYPRO em intervalos de 1 minuto. Os anticorpos foram analisados a pH 6,0 e pH 7,4 para garantir que os efeitos observados não eram devidos à formulação.

[00771] **Análise de LC-MS:** A espectrometria de massa foi realizada por LakePharma Inc. em Belmont, Califórnia, EUA. Após a desglicosilação enzimática, as amostras foram analisadas em um Agilent Q Exactive Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) acoplado a um sistema UHPLC capilar. A análise intacta foi realizada em condições não reduzidas e reduzidas para caracterização de proteínas e o software Waters MassLynx usado para analisar os resultados.

[00772] **Análise de Estabilidade por Congelamento-Descongelamento:** As amostras foram preparadas ajustando-se a concentração para 1,0 mg/ml em 1X PBS, pH 7,4 por diluição ou usando-se um concentrador de rotação. 100 µl foram colocados em tubos snapstrip PCR de 0,2 ml e congelados a -80 ºC por pelo menos 24 horas, então, descongelados em temperatura ambiente. Esse ciclo foi repetido duas vezes por 3 ciclos de congelamento e descongelamento. 20 ul de cada amostra foram analisados por SEC-UPLC para espécies de monômero, alto peso molecular (HMW) e baixo peso molecular (LMW). As amostras também foram executadas em CE-SDS (reduzido e não reduzido, Lab Chip GXII, Perkin Elmer) e a concentração avaliada após centrifugação para remover qualquer proteína precipitada.

[00773] **Baixo pH Mantido:** As amostras foram preparadas ajustando-se a concentração para 1,0 mg/ml em 1X PBS, pH 7,4 por diluição ou usando-

se um concentrador de rotação. O pH de cada amostra foi ajustado para pH3,0 pela adição de 0,1 M de Glicina pH3,2 e incubada em temperatura ambiente durante 0, 1, 2, 4 e 24 horas. As amostras foram neutralizadas com 1 M Tris pH 7,5 e analisadas por CE-SDS (reduzido e não reduzido, Lab Chip GXII, Perkin Elmer), SEC-UPLC e absorvância a 280 nm por NanoDrop após centrifugação para remover qualquer proteína precipitada.

RESULTADOS

[00774] **Sequência de Anticorpos Biespecíficos:** Os anticorpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT foram criados usando-se dois formatos de heterodimerização de Fc diferentes e dois formatos de exibição de domínio variável. A sequência de cada fragmento é mostrada nas Figuras 26, 40 e 41.

[00775] **Ensaio Cinético de SPR:** A Figura 27 mostra os dados do sensorgrama de ligação de (A) TIGIT e (B) PVRIG ao anticorpo biespecífico capturado em duas superfícies independentes e os ajustes globais dos dados a um modelo cinético 1:1 simples. Como não houve decaimento do sinal de dissociação suficiente para o modelo cinético para estimar adequadamente a taxa de desvinculação para a interação de anticorpo biespecífico TIGIT, o valor de k_d foi arbitrariamente mantido constante em $1{,}0e^{-5}$ s^{-1} para ajustar os dados. As constantes de afinidade e taxa da interação de anticorpo biespecífico TIGIT na Figura 27 devem, portanto, ser consideradas apenas estimativas aproximadas. As constantes de ligação da interação anticorpo biespecífico TIGIT, conforme medido usando-se SPR com o k_d mantido constante em $1{,}0e^{-5}$ s^{-1} foram $k_a = 3{,}9e^6$ $M^{-1}s^{-1}$ e K_D = 2,6 pM. As constantes de ligação para a interação de anticorpo biespecífico PVRIG foram estimadas como sendo $k_a = 1{,}3e^6$ $M^{-1}s^{-1}$, $k_d = 2{,}4e^{-4}$ s^{-1} e K_D = 187 pM.

[00776] **Ensaio de Sanduíche de SPR:** A Figura 28 mostra o sensorgrama de injeções sucessivas do anticorpo biespecífico (A) injetado sobre o chip Biacore que tem TIGIT humano imobilizado seguido por uma injeção de PVRIG humano (B), portanto, mostrando a capacidade do

anticorpo biespecífico de se ligar simultaneamente tanto a TIGIT humano quanto a PVRIG humano. O nível de resposta da ligação do anticorpo biespecífico à superfície TIGIT foi de ~1.100 RU. O nível de resposta da ligação a PVRIG humano ao anticorpo biespecífico pré-complexado à superfície TIGIT foi de ~230 RU.

[00777] **Células T Reativas a CMVpp65 expressam PVRIG, TIGIT e PD-1:** As células T $CD8^+$ específicas de uma proteína CMV, pp65, foram bem caracterizadas e essas células T específicas de CMV podem ser usadas para estudar o papel de receptores moduladores em células T. A estimulação de PBMCs de doador de HLA-$A2^+$ usando-se o peptídeo CMV pp65, IL-2 e IL-7 resultou em uma forte expansão de células T específicas para CMV pp65 a purezas na faixa de 90 a 95%, conforme determinado pela coloração com tetrâmero. A Figura 29A mostra a porcentagem de células T específicas de CMV pp65 de vários doadores após a expansão. A expressão de superfície de PVRIG, TIGIT e PD-1 em células T foi avaliada a partir desses doadores. No dia onze de ativação, as células T específicas de pp65 do CMV expressaram a razão PVRIG gMFI (MFIr, definido como o MFI do anticorpo alvo dividido por MFI do anticorpo de controle): 3 a 5 dobras, TIGIT MFIr: 4 dobras) e PD-1 MFIr: 1 a 2 dobras (Figura 29B).

[00778] **Anticorpos PVRIG e TIGIT Anti-humanos aumentam a secreção de IFN-γ ou isoladamente ou em combinação a partir de células T específicas de CMV humano:** Com a justificativa de que a indução da expressão de TIGIT e PVRIG em células T $CD8^+$ se correlaciona com a disfunção de células T, foram avaliados os efeitos do bloqueio de PVRIG e TIGIT em relação à capacidade de produção de citocinas pró-inflamatórias. Células T reativas a CMV de 2 dadores (Dador 4 e Dador 72) foram cocultivadas com células Mel-624 (PVR^+PVRL2^+) pp65. A atividade de CHA.7.518.1.H4(S241P), CPA.9.086, CHA.7.518.1.H4(S241P) e CPA.9.086, e CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 BsAb em células T CMV^+CD8^+ foi

avaliada. Foi observado que CHA.7.518.1.H4 (S241P) aumentou produção de IFN-γ (32 a 46%) em comparação com o anticorpo de controle IgG. Adição de anticorpo CPA.9.086 resultou em um outro aumento em IFN-y (55 a 86%). Quando combinados, CHA.7.518.1.H4(S241P) e CPA.9.086 por tratamento de modo sinergético ou, em alguns casos, aumento adicional da produção de citocinas de células T $CD8^+$ em comparação com bloqueio único de CHA.7.518.1.H4(S241P) ou CPA.9.086 (99 a 189%). O CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb exibiu o mesmo efeito funcional que a combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 2 mAbs (100 a 191%). O aumento percentual de secreção de IFN-γ em cada anticorpo em respectivos anticorpos de controle de isotipo é mostrado na Figura 30.

[00779] Também foi observado que o CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb exibiu um aumento dependente da dose em produção de IFN-γ por células T específicas de pp65 de CMV que é comparável à combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 mAbs (Figura 31). Em ambos os doadores 4 e 72, a média $\pm$ de valores EC_{50} de produção de SEM IFN-γ para CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb e a combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 foram semelhantes e calculados para estar na faixa de nM de dígito único inferior. No doador 4, o EC_{50} foi calculado como sendo 0,38 nM para a combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086, enquanto o EC_{50} de CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb foi calculado como sendo 0,36 nM. No doador 72, o EC_{50} foi calculado como sendo 0,58 nM para a combinação de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086, enquanto o EC_{50} de CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086BsAb foi calculado como sendo 0,53 nM (Figura 31).

[00780] **ELISA de Engajamento Duplo:** Anticorpos biespecíficos e monoespecíficos foram avaliados quanto à capacidade de se ligar ao antígeno revestido e, em seguida, se ligar a um segundo ligante solúvel simultaneamente. A Figura 49 mostra a ligação de diluições em série de 3

dobras de anticorpos biespecíficos e monoespecíficos a placas revestidas com PVRIG com detecção através da ligação da proteína TIGIT-His biotinilada e Estreptavidina-HRP. Da mesma forma, a Figura 50 mostra a ligação de diluições em série de 3 dobras de anticorpos biespecíficos e monoespecíficos a placas revestidas com TIGIT-His recombinante e detecção através da ligação de PVRIG biotinilado e Estreptavidina HRP. Todos os formatos biespecíficos tiveram capacidade de envolver os dois ligantes simultaneamente. As mudanças aparentes na afinidade foram devidas à quantidade relativa de anticorpo montado corretamente em solução. A Figura 51 mostra os EC50s calculados usando o software SoftMax Pro (Molecular Devices) e corrigidos para o anticorpo biespecífico corretamente montado conforme determinado por LC-MS e mostrado na Figura 45.

[00781] **Fluorimetria de Varredura Diferencial:** Os anticorpos biespecíficos e monoespecíficos foram analisados quanto à desnaturação da temperatura de fusão e ligação do corante hidrofóbico SYPRO Orange (Thermo). Os anticorpos foram analisados a pH 6,0 e pH 7,4 para garantir que os efeitos observados não eram devidos à formulação. Tm1 que reflete a dissolução do domínio CH2 estava na faixa de 51,7 C a 60,4 ºC em pH 7,4 e 50,9 ºC a 60,5 ºC em pH 6,0 para todos os anticorpos biespecíficos (Figura 52). Todos os anticorpos monoespecíficos demonstraram um Tm1 mais alto, 63,3 ºC a 66,2 ºC em pH 7,4 e 62,4 ºC a 64,1 ºC em pH 6,0. Tm2 para todos os anticorpos (CH3 e fusão de Fab) foram > 70 ºC (intervalo = 70,2 ºC a 77,1 ºC a pH 7,4 e 70,9 ºC a 77,1 ºC a pH 6,0).

[00782] **Análise de LC-MS:** A espectrometria de massa intacta desglicolisada foi realizada nos anticorpos biespecíficos de todos os três formatos. A heterodimerização utilizando empacotamento knobs into holes em estratégias de Fc e CrossMab resultou em 32% e 73% de anticorpos biespecíficos corretamente montados, enquanto os dois formatos de “abridor de garrafa” contendo um braço que contém scFv e um braço de anticorpo

intacto por meio de diferentes abordagens de heterodimerização de Fc (empacotamento knobs into holes e heterodimerização isovolumétrica, respectivamente) resultou em ≥ 95% de anticorpo biespecífico corretamente montado (Figura 45).

[00783] **Baixo pH Mantido:** Anticorpos de controle biespecíficos e monoespecíficos foram incubados em pH 3 por 0, 1, 2, 4 e 24 horas e avaliados quanto à formação de agregados ou produtos de baixo peso molecular por CE-SDS com o uso de um LabChip GXII (Perkin Elmer) e SEC-UPLC conforme observado por mudanças na % de teor de monômero de T=0. Todos os anticorpos biespecíficos e monoespecíficos foram estáveis a esse estresse, mostrando no máximo 6% de mudança no teor do monômero ao longo do curso de 24 horas.

[00784] **Análise de Estabilidade de Congelamento-Descongelamento:** Anticorpos monoespecíficos biespecíficos e de controle que utilizam as várias abordagens de restrição de cadeia leve e heterodimerização foram avaliados quanto à sua capacidade de resistir a ciclos de congelamento-descongelamento em série. Após três ciclos de congelamento e descongelamento, os anticorpos foram analisados por SEC-UPLC para alterações nas espécies de Baixo Peso Molecular (LMW), Monômero e Alto Peso Molecular presentes na solução. Os valores positivos representam um aumento na proporção relativa das espécies relatadas após os ciclos de congelamento/descongelamento. O anticorpo biespecífico BsAb-14 foi a única amostra que mostrou uma diminuição > 5% no teor de monômero de T=0 (Figura 53). Todos os outros formatos permaneceram estáveis após esse estresse. **Resposta à dose do ensaio de CMV**

[00785] Biespecíficos, monoespecíficos e combinações de anticorpos monoespecíficos foram testados no ensaio de CMV descrito para a Figura 30 em uma resposta à dose. Diluições em série de três dobras de cada anticorpo ou mistura foram realizadas para fornecer uma faixa de concentrações de

anticorpos de 66 nM a 0,003 nM. Anticorpos monoespecíficos foram misturados 1:1 com um anticorpo de controle não específico antes da diluição em série. Os anticorpos biespecíficos testados foram BsAb 2 (KIH+CrossMab), BsAb 4 (abridor de garrafa KIH), BsAb 14 e BsAb 18 (ambos abridores de garrafa IH). As combinações de CHA.7.518.1 e CHA.7.518.4 com CPA.9.086 também foram avaliadas. Todos os anticorpos biespecíficos tiveram desempenho pelo menos igual à combinação de anticorpos em todos os formatos testados e foram superiores aos anticorpos monoespecíficos em todos os três doadores de células T testados em dois ensaios independentes (Figura 54).

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

[00786] Adição de CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086, sozinho ou em combinação, e o CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb para o ensaio Mel-624 pp65 induziu um aumento dependente da dose na secreção de IFN-y em comparação com o anticorpo de controle de IgG. Quando combinados, CHA.7.518.1.H4 (S241P) e CPA.9.086 sinergicamente ou no caso do doador 72, a produção de citocinas de células T $CD8^+$ aumentou aditivamente em comparação com o bloqueio único sozinho. O CHA.7.518.1.H4 (S241P)/CPA.9.086 BsAb exibiu o mesmo efeito funcional que a combinação de CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 mAbs com valores de EC_{50} para ambos os doadores calculados para estar na faixa nM de um dígito baixo. Juntos, esses dados demonstram que anticorpos CHA.7.518.1.H4(S241P) e CPA.9.086, sozinhos ou em combinação, ou em um formato de anticorpo biespecífico podem aumentar a função efetora das células T.

EXEMPLO 2: ENSAIO ELISA

PLACA REVESTIDA POR PVRIG

[00787] Para preparar placas de ELISA para análise de ligação de anticorpo biespecífico, as placas foram revestidas de um dia para o outro a

4°C com 100 ul de PVRIG-hFc. de 1 ug/ml em PBS. No dia seguinte, a solução de revestimento foi rejeitada e a placa bloqueada com 250 µl de BSA a 2%, Tween 20 a 0,1% durante 2 horas. As cavidades foram lavadas 3X com 300 µl de 1X PBS a pH 7,4, Tween20 a 0,05% (tampão de lavagem). As amostras foram diluídas em série em incrementos de 3 dobras em 1X PBS a pH 7,4, 0,1% Tween20, 0,2% de BSA (tampão de ligação) de 1 µg/ml a 1,4 pg/ml e incubadas em temperatura ambiente por 1 hora com agitação a 300 RPM. Como controles, CHA.7.518.1 H4, um anticorpo específico de PVRIG, e CPA.9.086 H4, um anticorpo específico de TIGIT, foram preparados e avaliados de forma semelhante como as amostras biespecíficas. As cavidades foram lavadas como acima e a capacidade para ligar TIGIT foi avaliada pela adição de 100 µl de 1 µg/ml de TIGIT-His (Sino Biological cat # 10917-H08H). Para avaliar a ligação do anticorpo de controle, 100 µl de 1 µg/ml de PVRIG-His (Compugen, lote 20170623) foram adicionados às cavidades de CHA.7.518.1 H4 e 100 µl de 1 µg/ml de TIGIT-His adicionados às cavidades de CPA.9.086 H4. A incubação com ligantes solúveis durou 1 hora em temperatura ambiente com agitação a 300 RPM. As cavidades foram lavadas como acima e, em seguida, a ligação do ligante solúvel foi detectada pela adição de 100 µl de conjugado HRP de anticorpo anti-His-Tag a 1 ug/ml (R&D Systems, nº de catálogo MAB050H, nº do clone AD1.1.10) em tampão de ligação e incubado em temperatura ambiente com agitação a 300 RPM durante 1 hora. As cavidades foram lavadas 3X com tampão de lavagem como acima e 100 µl de substrato Ultra-TMB em temperatura ambiente (Moss Inc.) adicionados. Desenvolvimento foi durante 7 minutos e a reação interrompida pela adição de 100 µl a 2N de H_2SO_4. A placa foi lida no leitor de placas Molecular Devices SpectraMax 340PC-384 ajustada para um comprimento de onda de 450 nM.

[00788] Para avaliar a captura de TIGIT e a ligação de PVRIG solúvel dos anticorpos biespecíficos, foi realizado um ensaio semelhante ao usado

acima. Neste caso, 100 µl/cavidade de proteína de fusão TIGIT-Fc a 1 µg/ml em 1X PBS pH 7,4 foi revestido de um dia para o outro a 4°C. A solução de revestimento foi descartada e as cavidades bloqueadas com 1X PBS a pH 7,4, BSA a 2% e Tween 20 a 0,1% por 2 horas em temperatura ambiente. Os controles biespecíficos e monoespecíficos usados acima foram diluídos em série na mesma faixa que para o experimento de captura PVRIG. O restante da experiência foi igual ao citado acima, com a exceção de que PVRIG-His foi usado para a detecção de todas as amostras, exceto CPA.9.086 H4 para o qual TIGIT-His foi usado.

[00789] Os exemplos apresentados acima são fornecidos para conceder àqueles de habilidade comum na técnica uma divulgação e descrição completa de como produzir e usar as modalidades das composições, sistemas e métodos da invenção, e não são destinados a limitar o escopo do que os inventores consideram como sua invenção. Modificações dos modos descritos acima para conduzir a invenção que são óbvios para as pessoas de habilidade na técnica são destinadas a estarem inseridas no escopo das seguintes reivindicações. Todos os documentos de Patente e publicações mencionadas no relatório descritivo são indicativos dos níveis de habilidade daqueles versados na técnica aos quais a invenção pertence.

[00790] Todos os títulos e designações de seção são usados para fins de clareza e referência apenas e não serão considerados limitativos de qualquer maneira. Por exemplo, aqueles versados na técnica apreciarão a utilidade de combinar vários aspectos de diferentes títulos e seções, conforme apropriado, de acordo com o espírito e escopo da invenção descritos no presente documento.

[00791] Todas as referências citadas no presente documento são incorporadas a título de referência no presente documento em suas totalidades e para todos os fins na mesma medida como se cada publicação ou patente ou pedido de patente individual estivesse de maneira específica e individual

indicado para ser incorporado por referência em sua totalidade para todos os fins.

[00792] Muitas modificações e variações deste pedido podem ser feitas sem afastamento de seu espírito e escopo, conforme será aparente àqueles versados na técnica. As modalidades e os exemplos específicos descritos no presente documento são oferecidos a título de exemplo apenas, e o pedido será limitado apenas pelos termos das reivindicações anexas, juntamente com o escopo completo de equivalentes aos quais as reivindicações têm direito.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que se liga monovalentemente a um PVRIG humano e se liga monovalentemente a TIGIT para uso na ativação de células T e/ou de células NK para o tratamento de câncer.

2. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

b) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende:

iii. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

iv. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG;

em que o anticorpo anti-PVRIG é selecionado a partir do grupo que consiste em CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524 CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050 e CHA.7.518; e

b) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

3. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende:

iii. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

iv. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o anticorpo anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.086, CPA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7 e CHA.9.541.8.

4. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende:

iii. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

iv. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG;

em que o anticorpo anti-PVRIG é selecionado a partir do grupo que consiste em CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524 CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 e CPA.7.050CHA.7.518; e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende:

iii. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

iv. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o anticorpo anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7 e CHA.9.541.8.

5. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a primeira porção de ligação ao antígeno compreende:

iii. uma primeira cadeia pesada que compreende VH-CH1-dobradiça-CH2-CH3; e

iv. uma primeira cadeia leve que compreende VL-CL, em que CL é o domínio constante de um anticorpo kappa ou lambda.

6. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o primeiro CH3 de cadeia pesada compreende as substituições de aminoácidos S354C, E356D, M358L e T366W.

7. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o CL é kappa.

8. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a segunda porção de ligação ao antígeno compreende:

iii. uma segunda cadeia pesada que compreende HC-CL-dobradiça-CH2-CH3, em que o CL é kappa ou lambda; e

iv. uma segunda cadeia leve que compreende VL-CH1.

9. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o segundo CH3 de cadeia pesada compreende as substituições de aminoácidos Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A e Y407V.

10. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o CL é lambda.

11. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o CL é kappa.

12. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

e) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

f) uma segunda porção de ligação ao antígeno anti-TIGIT que compreende:

iii. uma segunda região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO: 1.634); e

iv. uma segunda região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1.639).

13. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

g) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG; e

h) uma segunda porção de ligação ao antígeno anti-TIGIT que compreende:

iii. uma segunda região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.547.18 VH (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS: SEQ ID NO: 1.664): e

iv. uma segunda região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO. 1.668).

14. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.1 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVT VSS; SED ID NO 1.539); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIK: SEQ ID NO: 1.544); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

15. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLV TVSS; SEQ ID NO: 3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 3.180); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que

compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

16. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.1 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVT VSS; SED ID NO 1.539); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENI YSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK: SEQ ID NO: 1.544); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT.

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTF SSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVS S; SEQ ID NO: 1.634); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSN MGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1.639).

17. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que

compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTV SS; SEQ ID NO: 3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 3.180); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVT VSS; SEQ ID NO: 1.634); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSS NMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLT ISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1.639).

18. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTR

DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTV SS; SEQ ID NO: 1.539); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENI YSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK: SEQ ID NO: 1.544); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLWLLSYYAMDYWGQGTLVTV SS SEQ ID NO: 1.644); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQ SMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1.668).

19. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação anti-PVRIG que compreende:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVS S; SEQ ID NO: 3.179); e

ii. uma primeira cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY

TFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 3.180); e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT:

i. uma primeira região variável de cadeia pesada que compreende CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLWLLSYYAMDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 1.644)); e

ii. uma primeira região variável de cadeia leve que compreende CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQ SMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1.668).

20. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 37 a 38, caracterizado pelo fato de que o dito anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT é um anticorpo humanizado.

21. Composição caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

22. Composição de ácido nucleico caracterizada pelo fato de que compreende:

e) um primeiro ácido nucleico que codifica uma primeira cadeia pesada ou um domínio variável de cadeia pesada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20;

f) um segundo ácido nucleico que codifica uma primeira cadeia leve ou um domínio variável de cadeia leve de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20;

g) um terceiro ácido nucleico que codifica uma segunda cadeia pesada ou um domínio variável de cadeia pesada de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 20; e

h) um quarto ácido nucleico que codifica uma segunda cadeia leve ou um domínio variável de cadeia leve de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

23. Composição de vetor de expressão caracterizada pelo fato de que compreende:

e) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro ácido nucleico de acordo com a reivindicação 22;

f) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico de acordo com a reivindicação 22;

g) um terceiro vetor de expressão que compreende o terceiro ácido nucleico de acordo com a reivindicação 22; e

h) um quarto vetor de expressão que compreende o quarto ácido nucleico de acordo com a reivindicação 22.

24. Composição de vetor de expressão caracterizada pelo fato de que compreende:

c) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro e o segundo ácidos nucleicos de acordo com a reivindicação 22; e

d) um segundo vetor de expressão que compreende o terceiro e o quarto ácidos nucleicos de acordo com a reivindicação 22.

25. Célula hospedeira caracterizada pelo fato de que compreende a composição de vetor de expressão de acordo com a reivindicação 23 ou 24.

26. Método para produzir um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) cultivar a célula hospedeira de acordo com a reivindicação 25, sob condições em que o anticorpo é expresso; e

d) recuperar o anticorpo.

27. Método para ativação de células T de um paciente

caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente, sendo que um subconjunto de células T do paciente é ativado.

28. Método para ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente, sendo que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

29. Método para ativação de células NK de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente, sendo que um subconjunto de células NK do paciente é ativado.

30. Método para ativação de células T γδ de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente, sendo que um subconjunto das células T γδ do paciente é ativado.

31. Método para ativação de células Th1 de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente, sendo que um subconjunto das células Th1 do paciente é ativado.

32. Método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente.

33. Método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou a secreção de citocinas pró-inflamatórias em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente.

34. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ao paciente.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer pancreático, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide aguda de células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mileoma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas

(MDS).

37. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende uma porção de ligação ao antígeno anti-PVRIG que compreende:

i. um primeiro domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG; e

ii. um primeiro domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-PVRIG;

em que a porção de ligação ao antígeno anti-PVRIG é selecionada a partir do grupo que consiste em CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.518.1; CHA7.538.1.2 e CHA.7.518.4; e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT, em que o domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT é de um anticorpo, conforme fornecido nas Figuras 24 e 41 e, em particular, nas Figuras 24A a 24EE.

38. Anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma primeira porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG, em que o domínio de ligação ao antígeno anti-PVRIG é de um anticorpo conforme fornecido na Figura 35; e

d) uma segunda porção de ligação ao antígeno que compreende um domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT que compreende:

iii. um segundo domínio variável de cadeia pesada que compreende um vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT; e

iv. um segundo domínio variável de cadeia leve que compreende um vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 de um anticorpo anti-TIGIT;

em que o domínio de ligação ao antígeno anti-TIGIT é selecionado a partir do grupo que consiste em CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8 e CHA.9.547.18.

39. Anticorpo anti-PVRIG caracterizado pelo fato de que compreende:

i) uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada que compreende o vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 da seguinte sequência:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWV RQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179),

e

ii) uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve que compreende o vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 da seguinte sequência:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQ KPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 3.180).

40. Anticorpo anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

i) uma cadeia pesada ou domínio variável de cadeia pesada que compreende o vhCDR1, vhCDR2 e vhCDR3 da seguinte sequência:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVR QAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.664),

e

ii) uma cadeia leve ou domínio variável de cadeia leve que compreende o vlCDR1, vlCDR2 e vlCDR3 da seguinte sequência:

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.668).

41. Anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que compreende:

c) uma cadeia pesada que compreende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL

PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK; SEQ ID NO: 3.175); e

d) uma cadeia leve que compreende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC; SEQ ID NO: 3.362).

42. Composição caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38 ou 40.

43. Composição de ácido nucleico caracterizada pelo fato de que compreende:

i) um primeiro ácido nucleico que codifica uma cadeia pesada ou um domínio variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 38 ou 40; e

ii) um segundo ácido nucleico que codifica uma cadeia leve ou um domínio variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 38 ou 40.

44. Composição caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 39.

45. Composição de ácido nucleico caracterizada pelo fato de que compreende:

i) um primeiro ácido nucleico que codifica uma cadeia pesada ou um domínio variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 38; e

ii) um segundo ácido nucleico que codifica uma cadeia leve ou um domínio variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 38.

46. Composição de vetor de expressão caracterizada pelo fato de que compreende:

i) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro

ácido nucleico de acordo com a reivindicação 41; e

ii) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico de acordo com a reivindicação 41.

47. Vetor de expressão caracterizado pelo fato de que compreende:

i) o primeiro ácido nucleico de acordo com a reivindicação 41; e

ii) o segundo ácido nucleico de acordo com a reivindicação 41.

48. Composição de vetor de expressão caracterizada pelo fato de que compreende:

i) um primeiro vetor de expressão que compreende o primeiro ácido nucleico de acordo com a reivindicação 43; e

ii) um segundo vetor de expressão que compreende o segundo ácido nucleico de acordo com a reivindicação 43.

49. Vetor de expressão caracterizado pelo fato de que compreende:

i) o primeiro ácido nucleico de acordo com a reivindicação 43; e

ii) o segundo ácido nucleico de acordo com a reivindicação 43.

50. Célula hospedeira caracterizada pelo fato de que compreende a composição de vetor de expressão ou o vetor de expressão de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 47.

51. Método para produzir um anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT caracterizado pelo fato de que compreende:

i) cultivar a célula hospedeira de acordo com a reivindicação 48, sob condições em que o anticorpo é expresso; e

ii) recuperar o anticorpo.

52. Método para ativação de células T de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-

PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células T do paciente é ativado.

53. Método para ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

54. Método para ativação de células NK de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células NK do paciente é ativado.

55. Método para ativação de células T γδ de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células T γδ do paciente é ativado.

56. Método para ativação de células Th1 de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células Th1 do paciente é ativado.

57. Método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

58. Método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou a secreção de citocinas pró-inflamatórias em um paciente caracterizado pelo

fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

59. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

60. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer pancreático, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide aguda de células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mileoma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

61. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas), câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

62. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de

combinação que compreende um anticorpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

63. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38, e um anticorpo anti-PD-1.

64. Método de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

65. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 39, e um anticorpo anti-PD-1.

66. Método de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

67. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação que compreende um anticorpo anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 39, e um anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38.

68. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 39, um anticorpo anti-PVRIG e um anticorpo anti-PD-1.

69. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT, um anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38, e um anticorpo anti-PD-1.

70. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia de combinação tripla que compreende um anticorpo anti-TIGIT de acordo com a reivindicação 39, um anticorpo anti-PVRIG de acordo com a reivindicação 38, e um anticorpo anti-PD-1.

71. Método de acordo com qualquer umas das reivindicações 64 a 69, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-PD-1 é um anticorpo selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumabe e nivolumabe.

72. Método para ativação de células T de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células T do paciente é ativado.

73. Método para ativação de células T citotóxicas (CTLs) de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto das CTLs do paciente é ativado.

74. Método para ativação de células T γδ de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células T γδ do paciente é ativado.

75. Método para ativação de células Th1 de um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente, sendo que um subconjunto de células Th1 do paciente é ativado.

76. Método para diminuir ou eliminar o número de células e/ou a atividade de pelo menos uma das células T reguladoras (Tregs) em um

paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

77. Método para aumentar a produção de interferon-ɣ e/ou a secreção de citocinas pró-inflamatórias em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

78. Método para tratamento de câncer em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende a administração do anticorpo anti-PVRIG ou anti-TIGIT de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, ao paciente.

79. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de fígado (HCC), câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, câncer pancreático, câncer de estômago (gástrico), câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de testículo, câncer urotelial, câncer de pulmão (pulmão de célula pequena, pulmão de célula não pequena), melanoma, câncer de pele não melanoma (carcinoma de células escamosas e basocelular), glioma, câncer renal (CCR), linfoma (NHL ou HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide aguda de células T (T-ALL), linfoma difuso de grandes células B, tumores de células germinativas testiculares, mesotelioma, câncer esofágico, câncer de células Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes KRAS, linfoma/leucemia de células T adultas, mileoma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

80. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama triplo negativo, câncer de estômago (gástrico), câncer de pulmão (pulmão de pequenas células, pulmão de células não pequenas),

câncer de células de Merkel, câncer de alto MSI, tumores mutantes do KRAS, leucemia/linfoma de células T adultas, mieloma e síndromes mielodisplásicas (MDS).

FIG. 1

Comprimento total de WT de PVRIG Humano

Sequência de PVRIG Humano que começa a partir da posição 21 – metionina alternativa (comprimento parcial)

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 1)

Sequência de PVRIG Humano que começa a partir da posição 1 metionina (comprimento parcial)

MRTEAQVPALQPPEPGLEGAMGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 2)

PVRIG de proteína de transmembrana de comprimento total [Homo sapiens]

Sequência de Referência de NCBI: NP 076975

1 mrteaqvpal qppepglega mghrtlvlpw vlltlcvtag tpevwvqvrm eatelssfti

61 rcgflgsgsi slvtvswggp ngaggttlav lhpergirqw aparqarwet qssislileg

121 sgasspcant tfcckfasfp egsweacgsl ppssdpglsa pptpapilra dlagilgvsg

181 vllfgcvyll hllrrhkhrp aprlqpsrts pqaprarawa psqasqaalh vpvatintsc

241 rpatldtahp hggpswwasl pthaahrpqg paawastpip argsfvsven glyaqagerp

301 phtgpgltlf pdprgprame gplgvr

(SEQ ID NO: 3)

FIG. 2

Isoforma alfa de PVLR2 Humano

>gi|5360210|ref|NP_002847.1| precursor de isoforma alfa de nectina-2 [Homo sapiens]

MARAAALLPSRSPPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVELPCHLLPPVPGLYISLVTW

QRPDAPANHQNVAAFHPKMGPSFPSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC

EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSSLDWEAKETQVS

GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPEVSISGYDDNWYLGRTDAT

LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIHAVDSLFNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP

RASPRDVGPLVWGAVGGTLLVLLLLAGGSLAFILLRVRRRRKSPGGAGGGASGDGGFYDPKAQVLGNGDP

VFWTPVVPGPMEPDGKDEEEEEEEEKAEKGLMLPPPPALEDDMESQLDGSLISRRAVYV

(SEQ ID NO: 4)

Isoforma delta de PVLR2 Humano
>gi|112789532|ref|NP_001036189.1| precursor de isoforma alfa de nectina-2 [Homo sapiens]

MARAAALLPSRSPPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVELPCHLLPPVPGLYISLVTW
QRPDAPANHQNVAAFHPKMGPSFPSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC
EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSSLDWEAKETQVS
GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPEVSISGYDDNWYLGRTDAT
LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIHAVDSLFNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP
NTAGAGATGGIIGGIIAAIIATAVAATGILICRQQRKEQTLQGAEEDEDLEGPPSYKPPTPKAKLEAQEM
PSQLFTLGASEHSPLKTPYFDAGASCTEQEMPRYHELPTLEERSGPLHPGATSLGSPIPVPPGPPAVEDV
SLDLEDEEGEEEEEYLDKINPIYDALSY

(SEQ ID NO: 5)

Figura 3A –

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	6	IIPIFGTA	7	AREEVSSPYGMDV	8	TGAVTSGHY	9	DTG	10	LLSYSGASWV	11
CPA.7.003	GFSLSHFS	12	FDPEEGGT	13	ATGIWYSSGWPVDY	14	QSLLDSSGYNY	15	LGS	16	MQALQTPIT	17
CPA.7.004	GYTLTELS	18	FDPEDGET	19	ATVSRVRGVINYYYYMDV	20	QSLLYRNGNNY	21	LGS	22	MQALQTPPT	23
CPA.7.006	GGTFGTYA	24	ITPISATI	25	ARGFEYSDGLLDD	26	QSLFYSDDGNTY	27	RLS	28	MQHMEFPLT	29
CPA.7.008	SGSISSTNW	30	IYHSGST	31	ARVGPAAIYY	32	SNNVGYEG	33	RNN	34	SAWDSSLNAVV	35
CPA.7.009	GYTLTELS	36	FDPEDGET	37	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	38	QSLLYRNGNNY	39	LGS	40	MQALQTPPT	41
CPA.7.010	GFTFSSYA	42	ISYDGSNK	43	ASSPIGYSYGYWGGMDV	44	SGIDVRTNK	45	FQSDSDK	46	LIWHTSGWV	47
CPA.7.011	GYTLTELS	48	FDPEDGET	49	ATGPAAAGVGYYYYMDV	50	QSLLYRNGYNY	51	LGS	52	MQALQTPPT	53
CPA.7.012	GFTFSSYA	54	ISYDGSNK	55	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	56	QDIRDY	57	DAS	58	QQFENLPIT	59

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.013	GYTLTELS	60	FDPEDGET	61	ATGGYSSGFNYYYYMDV	62	QSLLYRNGNNY	63	LGS	64	MQALQTPPT	65
CPA.7.014	GYTLTELS	66	FDPEDGET	67	ATGVTTYYYYGMDV	68	QSLLYSNGNNF	69	LGS	70	MQALQTPPT	71
CPA.7.015	GFTFSSYG	72	IRYDGSNK	73	ARDLFDFWWDGMDV	74	QSVSSMY	75	GAS	76	QQYVSSPMYT	77
CPA.7.017	GGTFNNYG	78	IIPLFGTT	79	ARDRMAADGMAVFDY	80	SSNIGRHF	81	KND	82	SSWDAALNGVV	83
CPA.7.018	GYTLTELS	84	FDPEDGET	85	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	86	QTLLYINENNY	87	LGS	88	MQGLQTPPT	89
CPA.7.019	GGSISNSNYY	90	IYYSGST	91	ARGAWELSLGDWFDP	92	SSNIGAGYD	93	GNN	94	QSYDSSLSVYVV	95
CPA.7.021	GFTFGTSS	96	ISFDGTEI	97	AKGSGNIYFYSGMDV	98	QSISGW	99	ETS	100	QQYYSYPLT	101
CPA.7.022	GYTLTELS	102	FDPEDGET	103	ATGVPAAIGVYYYYYMDV	104	QSLLYSNGYNY	105	LGS	106	MQALQSPVT	107
CPA.7.023	GYTLTELS	108	FDPEDGET	109	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	110	QSLLYINGYNY	111	LGS	112	MQALQTPPT	113
CPA.7.024	GGTFSSYA	114	IIPIFGTA	115	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	116	QSLLHSNGYNY	117	LGS	118	MQGLQTPRT	119

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.033	GGTFSSSA	120	IIPIYGIT	121	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	122	QDIDDD	123	EAS	124	LQHDNLPLT	125
CPA.7.034	GYTLTELS	126	FDPEDGET	127	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	128	QSLLYINGYHY	129	LGS	130	MQALQTPPT	131
CPA.7.036	GGTFSSSA	132	IIPIYGIT	133	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	134	QSLLDSDDGNTY	135	TLS	136	MQRLQFPLT	137
CPA.7.040	GYTLTELS	138	FDPEDGET	139	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	140	QSLLYRNGYNY	141	WGS	142	MQAVQNPPT	143
CPA.7.046	GGTFSSSA	144	IIPIYGIT	145	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	146	QTMNNY	147	DAS	148	QQYGDWLPIT	149
CPA.7.047	GYTLTELS	150	FDPEDGET	151	ATAFPEATISYYYYMDV	152	QSLLYRNGYNY	153	WGS	154	MQAVQNPPT	155
CPA.7.049	GGTFSSSA	156	IIPIYGIT	157	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	158	RSLLDSDDGNTH	159	SLS	160	MQRKEFPLT	161
CPA.7.050	GGTFSSYA	162	IIPIFGTA	163	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	164	QSLLHSDGYNY	165	LGS	166	MQALHTPGVT	167

Figura 4A

CPA.7.001

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSS	168
vhCDR1	GGTFSSYA	169
vhCDR2	IIPIFGTA	170
vhCDR3	AREEVSSPYGMDV	171
HC de comprimento total	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	172
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPE DEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLG	173
vlCDR1	TGAVTSGHY	174
vlCDR2	DTG	175
vlCDR3	LLSYSGASWV	176
Cadeia leve de comprimento total	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPE DEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	177

Figura 4B
CPA.7.003

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFSLSHFSMHWVRQVPGKGLEWLGGFDPEEGGTIPAQKFQGRLTMTEDTST ETAYMELSSLRSEDTAVYYCATGIWYSSGWPVDYWGPGTLVTVSS	178
vhCDR1	GFSLSHFS	179
vhCDR2	FDPEEGGT	180
vhCDR3	ATGIWYSSGWPVDY	181
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	182
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKR	183
vlCDR1	QSLLDSSGYNY	184
vlCDR2	LGS	185
vlCDR3	MQALQTPIT	186
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	187

Figura 4C
CPA.7.004

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDV WGKGTTVTVSS	188
vhCDR1	GYTLTELS	189
vhCDR2	FDPEDGET	190
vhCDR3	ATVSRVRGVINYYYYMDV	191
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	192
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	193
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	194
vlCDR2	LGS	195
vlCDR3	MQALQTPPT	196
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	197

Figura 4D
CPA.7.006

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSS	198
vhCDR1	GGTFGTYA	199
vhCDR2	ITPISATI	200
vhCDR3	ARGFEYSDGLLDD	201
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	202
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKR	203
vlCDR1	QSLFYSDDGNTY	204
vlCDR2	RLS	205
vlCDR3	MQHMEFPLT	206
Cadeia leve de comprimento total	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	207

Figura 4E
CPA.7.008

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSS	208
vhCDR1	SGSISSTNW	209
vhCDR2	IYHSGST	210
vhCDR3	ARVGPAAIYY	211
HC de comprimento total	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	212
Domínio leve variável (vl)	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITG LQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLG	213
vlCDR1	SNNVGYEG	214
vlCDR2	RNN	215
vlCDR3	SAWDSSLNAVV	216
Cadeia leve de comprimento total	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITG LQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	217

Figura 4F
CPA.7.009

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	218
vhCDR1	GYTLTELS	219
vhCDR2	FDPEDGET	220
vhCDR3	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	221
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	222
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	223
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	224
vlCDR2	LGS	225
vlCDR3	MQALQTPPT	226
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	227

Figura 4G
CPA.7.010

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSS	228
vhCDR1	GFTFSSYA	229
vhCDR2	ISYDGSNK	230
vhCDR3	ASSPIGYSYGYWGGMDV	231
HC de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	232
Domínio leve variável (vl)	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLG	233
vlCDR1	SGIDVRTNK	234
vlCDR2	FQSDSDK	235
vlCDR3	LIWHTSGWV	236
Cadeia leve de comprimento total	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	237

Figura 4H
CPA.7.011

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDV WGKGTTVTVSS	238
vhCDR1	GYTLTELS	239
vhCDR2	FDPEDGET	240
vhCDR3	ATGPAAAGVGYYYYMDV	241
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	242
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	243
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	244
vlCDR2	LGS	245
vlCDR3	MQALQTPPT	246
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	247

Figura 4I
CPA7.012

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSS	248
vhCDR1	GFTFSSYA	249
vhCDR2	ISYDGSNK	250
vhCDR3	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	251
HC de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	252
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQ PEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKR	253
vlCDR1	QDIRDY	254
vlCDR2	DAS	255
vlCDR3	QQFENLPIT	256
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQ PEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	257

Figura 4J
CPA.7.013

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDV WGKGTTVTVSS	258
vhCDR1	GYTLTELS	259
vhCDR2	FDPEDGET	260
vhCDR3	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	261
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	262
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	263
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	264
vlCDR2	LGS	265
vlCDR3	MQALQTPPT	266
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	267

Figura 4K
CPA.7.014

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	268
vhCDR1	GYTLTELS	269
vhCDR2	FDPEDGET	270
vhCDR3	ATGVTTYYYYGMDV	271
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV	272
	LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	273
vlCDR1	QSLLYSNGNNF	274
vlCDR2	LGS	275
vlCDR3	MQALQTPPT	276
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	277

Figura 4L
CPA.7.015

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSS	278
vhCDR1	GFTFSSYG	279
vhCDR2	IRYDGSNK	280
vhCDR3	ARDLFDFWWDGMDV	281
HC de comprimento total	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	282
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEP EDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKR	283
vlCDR1	QSVSSMY	284
vlCDR2	GAS	285
vlCDR3	QQYVSSPMYT	286
Cadeia leve de comprimento total	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEP EDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	287

Figura 4M
CPA.7.017

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSS	288
vhCDR1	GGTFNNYG	289
vhCDR2	IIPLFGTT	290
vhCDR3	ARDRMAADGMAVFDY	291
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	292
Domínio leve variável (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLG	293
vlCDR1	SSNIGRHF	294
vlCDR2	KND	295
vlCDR3	SSWDAALNGVV	296
Cadeia leve de comprimento total	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	297

Figura 4N
CPA.7.018

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	298
vhCDR1	GYTLTELS	299
vhCDR2	FDPEDGET	300
vhCDR3	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	301
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	302
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTI SRVEAEDVGLYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKR	303
vlCDR1	QTLLYINENNY	304
vlCDR2	LGS	305
vlCDR3	MQGLQTPPT	306
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTI SRVEAEDVGLYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	307

Figura 4O
CPA.7.019

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQIS LKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSS	308
vhCDR1	GGSISNSNYY	309
vhCDR2	IYYSGST	310
vhCDR3	ARGAWELSLGDWFDP	311
HC de comprimento total	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQIS LKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	312
Domínio leve variável (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLG	313
vlCDR1	SSNIGAGYD	314
vlCDR2	GNN	315
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	316
Cadeia leve de comprimento total	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	317

Figura 4P
CPA.7.021

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKST VFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSS	318
variável (vh)		
vhCDR1	GFTFGTSS	319
vhCDR2	ISFDGTEI	320
vhCDR3	AKGSGNIYFYSGMDV	321
HC de comprimento total	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKST VFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	322
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP DDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKR	323
vlCDR1	QSISGW	324
vlCDR2	ETS	325
vlCDR3	QQYYSYPLT	326
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP DDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	327

Figura 4Q
CAP.7.022

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	328
vhCDR1	GYTLTELS	329
vhCDR2	FDPEDGET	330
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	331
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	332
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKR	333
vlCDR1	QSLLYSNGYNY	334
vlCDR2	LGS	335
vlCDR3	MQALQSPVT	336
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	337

Figura 4R
CPA.7.023

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	338
vhCDR1	GYTLTELS	339
vhCDR2	FDPEDGET	340
vhCDR3	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	341
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	342
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	343
vlCDR1	QSLLYINGYNY	344
vlCDR2	LGS	345
vlCDR3	MQALQTPPT	346
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	347

Figura 4S
CPA.7.024

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSS	348
vhCDR1	GGTFSSYA	349
vhCDR2	IIPIFGTA	350
vhCDR3	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	351
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	352
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKR	353
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	354
vlCDR2	LGS	355
vlCDR3	MQGLQTPRT	356
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	357

Figura 4T

CPA.7.033

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	358
vhCDR1	GGTFSSSA	359
vhCDR2	IIPIYGIT	360
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	361
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	362
Domínio leve variável (vl)	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMES EDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKR	363
vlCDR1	QDIDDD	364
vlCDR2	EAS	365
vlCDR3	LQHDNLPLT	366
Cadeia leve de comprimento total	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMES EDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	367

Figura 4U

CPA.7.034

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	368
vhCDR1	GYTLTELS	369
vhCDR2	FDPEDGET	370
vhCDR3	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	371
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	372
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEIS KVEAEDVGIYFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKR	373
vlCDR1	QSLLYINGYHY	374
vlCDR2	LGS	375
vlCDR3	MQALQTPPT	376
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEIS KVEAEDVGIYFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	377

Figura 4V

CPA.7.036

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	378
vhCDR1	GGTFSSSA	379
vhCDR2	IIPIYGIT	380
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	381
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	382
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKR	383
vlCDR1	QSLLDSDDGNTY	384
vlCDR2	TLS	385
vlCDR3	MQRLQFPLT	386
Cadeia leve de comprimento total	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	387

Figura 4W

CPA.7.040

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	388
vhCDR1	GYTLTELS	389
vhCDR2	FDPEDGET	390
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	391
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	392
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKR	393
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	394
vlCDR2	WGS	395
vlCDR3	MQAVQNPPT	396
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	397

Figura 4X

CPA.7.046

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	398
vhCDR1	GGTFSSSA	399
vhCDR2	IIPIYGIT	400
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	401
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	402
	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSV QSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKR	403
vlCDR1	QTMNNY	404
vlCDR2	DAS	405
vlCDR3	QQYGDWLPIT	406
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSV QSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	407

Figura 4Y

CPA.7.047

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSS	408
vhCDR1	GYTLTELS	409
vhCDR2	FDPEDGET	410
vhCDR3	ATAFPEATISYYYYMDV	411
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	412
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKR	413
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	414
vlCDR2	WGS	415
vlCDR3	MQAVQNPPT	416
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	417

Figura 4Z

CPA.7.049

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	418
vhCDR1	GGTFSSSA	419
vhCDR2	IIPIYGIT	420
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	421
HC de comprimento total	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	422
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL EISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKR	423
vlCDR1	RSLLDSDDGNTH	424
vlCDR2	SLS	425
vlCDR3	MQRKEFPLT	426
Cadeia leve de comprimento total	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL EISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	427

Figura 4AA

CPA.7.050

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSS	428
vhCDR1	GGTFSSYA	429
vhCDR2	IIPIFGTA	430
vhCDR3	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	431
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	432
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKR	433
vlCDR1	QSLLHSDGYNY	434
vlCDR2	LGS	435
vlCDR3	MQALHTPGVT	436
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	437

Figura 5A
CPA.7.028

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFS LKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSS	438
vhCDR1	GGSISSSSYY	439
vhCDR2	IYYSGST	440
vhCDR3	ARGAWELRLGDWFDP	441
HC de comprimento total	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFS LKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	442
Domínio leve variável (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAA	443
vlCDR1	SSNIGAGYD	444
vlCDR2	GYS	445
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	446
Cadeia leve de comprimento total	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	447

Figura 5B
CPA.7.030

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSS	448
variável (vh)		
vhCDR1	RFTFEDYA	449
vhCDR2	ISWKSGGI	450
vhCDR3	VKDPTLVATDRAFNI	451
HC de comprimento total	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	452
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRAAPS	453
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	454
vlCDR2	LGS	455
vlCDR3	MQYLQTPDT	456
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	457

Figura 5C
CPA.7.041

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	458
vhCDR1	GGTFSSSA	459
vhCDR2	IIPIYGIT	460
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	461
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	462
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIDSSLHWYQQKPGQSPKLLINYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLEPE DAATYFCHQSSSLPLTFGGGTKVEIRRTVAAPS	463
vlCDR1	QNIDSS	464
vlCDR2	YAS	465
vlCDR3	HQSSSLPLT	466
Cadeia leve de comprimento total	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	467

Figura 5D
CPA.7.016

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTA YMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	468
vhCDR1	GGTFSSSA	469
vhCDR2	IIPIYGIT	470
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	471
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTA YMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	472
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPS	473
vlCDR1	QSVSSY	474
vlCDR2	DAS	475
vlCDR3	QQYDDWPQT	476
Cadeia leve de comprimento total	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	477

Figura 5E
CPA.7.020

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDES TSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	478
vhCDR1	GGTFSSSA	479
vhCDR2	IIPIYGIT	480
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	481
HC de comprimento total	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDES TSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	482
Domínio leve variável (vl)	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYYCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPS	483
vlCDR1	QNVYGE	484
vlCDR2	DTF	485
vlCDR3	QQRRDWPIT	486
Cadeia leve de comprimento total	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYYCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	487

Figura 5F
CPA.7.038

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	488
vhCDR1	GGTFSSSA	489
vhCDR2	IIPIYGIT	490
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	491
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	492
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS	493
vlCDR1	RDISDS	494
vlCDR2	DAS	495
vlCDR3	HQYDNLPLT	496
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	497

Figura 5G
CPA.7.044

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	498
vhCDR1	GGTFSSSA	499
vhCDR2	IIPIYGIT	500
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	501
HC de comprimento total	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	502
Domínio leve variável (vl)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCHQHTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPS	503
vlCDR1	ESVTTF	504
vlCDR2	DAS	505
vlCDR3	HQHTNWPLT	506
Cadeia leve de comprimento total	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCHQHTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	507

Figura 5H
CPA.7.045

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSS	508
vhCDR1	GYTLTELS	509
vhCDR2	FDPEDGET	510
vhCDR3	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	511
HC de comprimento total	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	512
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPS	513
vlCDR1	QSLLYRNGHNF	514
vlCDR2	LGS	515
vlCDR3	MQALQTPPT	516
Cadeia leve de comprimento total	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	517

Figura 6A

CDRs

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	518	IIPIFGTA	519	AREEVSSPYGMDV	520	TGAVTSGHY	521	DTG	522	LLSYSGASWV	523
CPA.7.002	GGTFSSSA	524	IIPIYGIT	525	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	526	QGIGNY	527	SAS	528	QQLKDYPIT	529
CPA.7.003	GFSLSHFS	530	FDPEEGGT	531	ATGIWYSSGWPVDY	532	QSLLDSSGYNY	533	LGS	534	MQALQTPIT	535
CPA.7.004	GYTLTELS	536	FDPEDGET	537	ATVSRVRGVINYYYYMDV	538	QSLLYRNGNNY	539	LGS	540	MQALQTPPT	541
CPA.7.005	GGTFSSSA	542	IIPIYGIT	543	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	544	QSVDSS	545	DAS	546	QQYKDWPFT	547
CPA.7.006	GGTFGTYA	548	ITPISATI	549	ARGFEYSDGLLDD	550	QSLFYSDDGNTY	551	RLS	552	MQHMEFPLT	553
CPA.7.007	GGSISSSSYY	554	IYYSGST	555	ARGAWELRLGDWFDP	556	SSNIGAGYD	557	GNN	558	QSYDSSLSIYVV	559
CPA.7.008	SGSISSTNW	560	IYHSGST	561	ARVGPAAIYY	562	SNNVGYEG	563	RNN	564	SAWDSSLNAVV	565
CPA.7.009	GYTLTELS	566	FDPEDGET	567	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	568	QSLLYRNGNNY	569	LGS	570	MQALQTPPT	571
CPA.7.010	GFTFSSYA	572	ISYDGSNK	573	ASSPIGYSYGYWGGMDV	574	SGIDVRTNK	575	FQSDSDK	576	LIWHTSGWV	577
CPA.7.011	GYTLTELS	578	FDPEDGET	579	ATGPAAAGVGYYYYMDV	580	QSLLYRNGYNY	581	LGS	582	MQALQTPPT	583
CPA.7.012	GFTFSSYA	584	ISYDGSNK	585	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	586	QDIRDY	587	DAS	588	QQFENLPIT	589
CPA.7.013	GYTLTELS	590	FDPEDGET	591	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	592	QSLLYRNGNNY	593	LGS	594	MQALQTPPT	595

Figura 6B

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr 2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.014	GYTLTELS	596	FDPEDGET	597	ATGVTTYYYYGMDV	598	QSLLYSNGNNF	599	LGS	600	MQALQTPPT	601
CPA.7.015	GFTFSSYG	602	IRYDGSNK	603	ARDLFDFWWDGMDV	604	QSVSSMY	605	GAS	606	QQYVSSPMYT	607
CPA.7.016	GGTFSSSA	608	IIPIYGIT	609	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	610	QSVSSY	611	DAS	612	QQYDDWPQT	613
CPA.7.017	GGTFNNYG	614	IIPLFGTT	615	ARDRMAADGMAVFDY	616	SSNIGRHF	617	KND	618	SSWDAALNGVV	619
CPA.7.018	GYTLTELS	620	FDPEDGET	621	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	622	QTLLYINENNY	623	LGS	624	MQGLQTPPT	625
CPA.7.019	GGSISNSNYY	626	IYYSGST	627	ARGAWELSLGDWFDP	628	SSNIGAGYD	629	GNN	630	QSYDSSLSVYVV	631
CPA.7.020	GGTFSSSA	632	IIPIYGIT	633	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	634	QNVYGE	635	DTF	636	QQRRDWPIT	637
CPA.7.021	GFTFGTSS	638	ISFDGTEI	639	AKGSGNIYFYSGMDV	640	QSISGW	641	ETS	642	QQYYSYPLT	643
CPA.7.022	GYTLTELS	644	FDPEDGET	645	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	646	QSLLYSNGYNY	647	LGS	648	MQALQSPVT	649
CPA.7.023	GYTLTELS	650	FDPEDGET	651	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	652	QSLLYINGYNY	653	LGS	654	MQALQTPPT	655
CPA.7.024	GGTFSSYA	656	IIPIFGTA	657	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	658	QSLLHSNGYNY	659	LGS	660	MQGLQTPRT	661
CPA.7.025	GFSLTSGGMS	662	IDWNDDK	663	ARIRGMTWGFDS	664	QSVSSSY	665	GAS	666	QQYGTTPFA	667
CPA.7.026	GYTFTAYY	668	INPNSGGT	669	ARDGAFYYGSENYYNAGWFDP	670	QSLLSGNGYNY	671	LGS	672	MQALKSPLT	673
CPA.7.027	GYTFTNYY	674	INPSGGIT	675	ARAGLGYNWNYAPSGMDV	676	SSDVGGYNY	677	EVS	678	SSYAGSNNLV	679
CPA.7.028	GGSISSSSYY	680	IYYSGST	681	ARGAWELRLGDWFDP	682	SSNIGAGYD	683	GYS	684	QSYDSSLSVYVV	685

Figura 6C

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.029	GFTFDDYA	686	ISWNSGSI	687	AKDVNRILVAGMVDY	688	QSLLHSNGYNY	689	LGS	690	MQGLQTPIT	691
CPA.7.030	RFTFEDYA	692	ISWKSGGI	693	VKDPTLVATDRAFNI	694	QSLLHSNGYNY	695	LGS	696	MQYLQTPDT	697
CPA.7.031	GGTFSSSA	698	IIPIYGIT	699	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	700	QSLLDSDDGNIH	701	TLS	702	MQRKEFPLT	703
CPA.7.032	GFTFSSYG	704	ISYDGSNK	705	AKEDRLRFLEWLFYGMDV	706	HDIYTY	707	DAS	708	QQYDNHPPEVT	709
CPA.7.033	GGTFSSSA	710	IIPIYGIT	711	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	712	QDIDDD	713	EAS	714	LQHDNLPLT	715
CPA.7.034	GYTLTELS	716	FDPEDGET	717	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	718	QSLLYINGYHY	719	LGS	720	MQALQTPPT	721
CPA.7.035	GYMFTNYP	722	INAGTGNT	723	AREGMFYYGLESYYKGGWFDP	724	QSLLHRNGYNY	725	LAS	726	MQALQTPLT	727
CPA.7.036	GGTFSSSA	728	IIPIYGIT	729	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	730	QSLLDSDDGNTY	731	TLS	732	MQRLQFPLT	733
CPA.7.037	TYTFTTYY	734	IYPSGGNT	735	VRDQNYYYSAMDV	736	QDIRNY	737	DAS	738	QQFENLPIT	739
CPA.7.038	GGTFSSSA	740	IIPIYGIT	741	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	742	RDISDS	743	DAS	744	HQYDNLPLT	745
CPA.7.039	GFNFRGYA	746	ISGSGGTT	747	AQSYAQIGYGGHIDH	748	SGIDVATYM	749	YKSDSDK	750	LIWHGSHYV	751
CPA.7.040	GYTLTELS	752	FDPEDGET	753	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	754	QSLLYRNGYNY	755	WGS	756	MQAVQNPPT	757
CPA.7.041	GGTFSSSA	758	IIPIYGIT	759	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	760	QNIDSS	761	YAS	762	HQSSSLPLT	763
CPA.7.042	GGTFSSSA	764	IIPIYGIT	765	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	766	QSVYNNY	767	DAS	768	QQYNSWPPYT	769
CPA.7.043	GGTFSSYA	770	IIPIFGTA	771	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	772	QSLLYSNGYNY	773	LGS	774	MQARQTPYT	775

Figura 6D

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr 2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.044	GGTFSSSA	776	IIPIYGI T	777	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	778	ESVTTF	779	DAS	780	HQHTNWP LT	781
CPA.7.045	GYTLTELS	782	FDPED GET	783	ATEVGYCSGGSCYISYYYG MDV	784	QSLLYRNGHN F	785	LGS	786	MQALQTP PT	787
CPA.7.046	GGTFSSSA	788	IIPIYGI T	789	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	790	QTMNNY	791	DAS	792	QQYGDWL PIT	793
CPA.7.047	GYTLTELS	794	FDPED GET	795	ATAFPEATISYYYYMDV	796	QSLLYRNGYN Y	797	WGS	798	MQAVQNP PT	799
CPA.7.049	GGTFSSSA	800	IIPIYGI T	801	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	802	RSLLDSDDGN TH	803	SLS	804	MQRKEFPL T	805
CPA.7.050	GGTFSSYA	806	IIPIFG TA	807	ARGPWYYDSSGYSSYAYY MDV	808	QSLLHSDGYN Y	809	LGS	810	MQALHTP GVT	811

Figura 6E

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.029	GFTFDDYA	686	ISWNSGSI	687	AKDVNRILVAGMVDY	688	QSLLHSNGYNY	689	LGS	690	MQGLQTPIT	691
CPA.7.030	RFTFEDYA	692	ISWKSGGI	693	VKDPTLVATDRAFNI	694	QSLLHSNGYNY	695	LGS	696	MQYLQTPDT	697
CPA.7.031	GGTFSSSA	698	IIPIYGIT	699	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	700	QSLLDSDDGNIH	701	TLS	702	MQRKEFPLT	703
CPA.7.032	GFTFSSYG	704	ISYDGSNK	705	AKEDRLRFLEWLFYGMDV	706	HDIYTY	707	DAS	708	QQYDNHPPEVT	709
CPA.7.033	GGTFSSSA	710	IIPIYGIT	711	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	712	QDIDDD	713	EAS	714	LQHDNLPLT	715
CPA.7.034	GYTLTELS	716	FDPEDGET	717	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	718	QSLLYINGYHY	719	LGS	720	MQALQTPPT	721
CPA.7.035	GYMFTNYP	722	INAGTGNT	723	AREGMFYYGLESYYKGGWFDP	724	QSLLHRNGYNY	725	LAS	726	MQALQTPLT	727
CPA.7.036	GGTFSSSA	728	IIPIYGIT	729	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	730	QSLLDSDDGNTY	731	TLS	732	MQRLQFPLT	733
CPA.7.037	TYTFTTYY	734	IYPSGGNT	735	VRDQNYYYSAMDV	736	QDIRNY	737	DAS	738	QQFENLPIT	739
CPA.7.038	GGTFSSSA	740	IIPIYGIT	741	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	742	RDISDS	743	DAS	744	HQYDNLPLT	745

Figura 6F

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.039	GFNFRGYA	746	ISGSGGTT	747	AQSYAQIGYGGHIDH	748	SGIDVATYM	749	YKSDSDK	750	LIWHGSHYV	751
CPA.7.040	GYTLTELS	752	FDPEDGET	753	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	754	QSLLYRNGYNY	755	WGS	756	MQAVQNPPT	757
CPA.7.041	GGTFSSSA	758	IIPIYGIT	759	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	760	QNIDSS	761	YAS	762	HQSSSLPLT	763
CPA.7.042	GGTFSSSA	764	IIPIYGIT	765	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	766	QSVYNNY	767	DAS	768	QQYNSWPPYT	769
CPA.7.043	GGTFSSYA	770	IIPIFGTA	771	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	772	QSLLYSNGYNY	773	LGS	774	MQARQTPYT	775

Figura 6G

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr 2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.044	GGTFSSSA	776	IIPIYGI T	777	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	778	ESVTTF	779	DAS	780	HQHTNWP LT	781
CPA.7.045	GYTLTELS	782	FDPED GET	783	ATEVGYCSGGSCYISYYYG MDV	784	QSLLYRNGHN F	785	LGS	786	MQALQTP PT	787
CPA.7.046	GGTFSSSA	788	IIPIYGI T	789	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	790	QTMNNY	791	DAS	792	QQYGDWL PIT	793
CPA.7.047	GYTLTELS	794	FDPED GET	795	ATAFPEATISYYYYMDV	796	QSLLYRNGYN Y	797	WGS	798	MQAVQNP PT	799
CPA.7.049	GGTFSSSA	800	IIPIYGI T	801	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	802	RSLLDSDDGN TH	803	SLS	804	MQRKEFPL T	805
CPA.7.050	GGTFSSYA	806	IIPIFG TA	807	ARGPWYYDSSGYSSYAYY MDV	808	QSLLHSDGYN Y	809	LGS	810	MQALHTP GVT	811

Figura 7A

CHA.7.502

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	DVQLVESGGDLVQPGGSRKLSCTASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNPENTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRLDYYTNSYSMDHWGQGTSVTVSS	812
vhCDR1	GFTFSNFG	813
vhCDR2	ISSGSSTI	814
vhCDR3	TRLDYYTNSYSMDH	815
Domínio leve variável (vl)	QIVLTQSPALMSASPGEKVTLTCSASSSLPYIYWYQQKPGSSPKPWIYLTSNLASGVPARFSGSRSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK	816
vlCDR1	SSLPY	817
vlCDR2	LTS	818
vlCDR3	QQWSSNPFT	819

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 365/665

Figura 7B

CHA.7.503

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSNGYTECNQKFRDKATLSADKSSSTAYMQLNSLTSADSAVYYCALMISAWLPYWGQGTLVTVSA	820
vhCDR1	GYTFTSNW	821
vhCDR2	INPSNGYT	822
vhCDR3	ALMISAWLPY	823
Domínio leve variável (vl)	DIVLTQSPASLAISLGQRATISCRASQSVSASSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCLHTWEIPYTFGGGTKLEIK	824
vlCDR1	QSVSASSYSY	825
vlCDR2	YAS	826
vlCDR3	LHTWEIPYT	827

Figura 7C

CHA.7.506

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGAELTRPGASVNLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGDGDTRFNQKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCATYYRYDDYWGQGTTLTVSS	828
vhCDR1	GYTFTSYW	829
vhCDR2	IYPGDGDT	830
vhCDR3	ATYYRYDDY	831
Domínio leve variável (vl)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTKLEIK	832
vlCDR1	SSVSY	833
vlCDR2	DTS	834
vlCDR3	QQWSSNPYT	835

Figura 7D

CHA.7.508

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPDLVKPGASMKISCKASGYTFIDYNIHWVKQSQGKSLDWIGYIYPYNG GTGYNQKFKNKATLTVDSSSSTAYMEVRSLTFEDSAVYFCAREADYYGNRGQFDYW GQGTLVTVSA	836
vhCDR1	GYTFIDYN	837
vhCDR2	IYPYNGGT	838
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	839
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIFSNLAWYQQKQGKSPQLLVYGEANLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGNYYCQHFWGTPYTFGGGTTLEIK	840
vlCDR1	ENIFSN	841
vlCDR2	GEA	842
vlCDR3	QHFWGTPYT	843

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 368/665

Figura 7E

CHA.7.510

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLNTSGTGVGWIRQPSGKGLEWLTHIWWN DNKFYNTFLKSRLTISKETSNNQVFLKIASVDTADAATYYCARMAYGNLWFVNWGQ GTLVAVST	844
vhCDR1	GFSLNTSGTG	845
vhCDR2	IWWNDNK	846
vhCDR3	ARMAYGNLWFVN	847
Domínio leve variável (vl)	DIVLTQSPASLAVSLGQRASISCRASRSVTISGYSYMYWYQQKPGQPPRLLFYLASNL ASGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAAIYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK	848
vlCDR1	RSVTISGYSY	849
vlCDR2	LAS	850
vlCDR3	QHSRELPYT	851

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 369/665

Figura 7F

CHA.7.512

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QIQLVQSGPELKKPRETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLEASASSAYLQINILKDEDTATYFCARSRGGYYEDYYALDYWGQGTSVTVSS	852
vhCDR1	GYTFTDYS	853
vhCDR2	INTETGEP	854
vhCDR3	ARSRGGYYEDYYALDY	855
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSASVGESVTITCRASGNIHYYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKNLADGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWISPPTFGGGTKLEIK	856
vlCDR1	GNIHYY	857
vlCDR2	NAK	858
vlCDR3	QHFWISPPT	859

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 370/665

Figura 7G

CHA.7.514

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIDWVKQRPEQGLDWIGRIDPANGNTKYDPKFQGKATIITDTSSNTAYLQLSNLTSEDTAVYYCARYGSYPYFDYWGRGTTLAVSS	860
vhCDR1	GFNIKDTY	861
vhCDR2	IDPANGNT	862
vhCDR3	ARYGSYPYFDY	863
Domínio leve variável (vl)	SIVMTQTPKFLLISAGDRVTITCKASQSVRNDVAWYQQKPGQSPKLLMYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK	864
vlCDR1	QSVRND	865
vlCDR2	YAS	866
vlCDR3	QQDYSSPPT	867

Figura 7H

CHA.7.516

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKVSGYTFTDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISPYSGNTNYNQNFKGKATMTVDKSSSTAYMALARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSA	868
vhCDR1	GYTFTDYV	869
vhCDR2	ISPYSGNT	870
vhCDR3	AREGDLPMFAY	871
Domínio leve variável (vl)	QIVLTQSPTIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYIYWYQQNPGSSPRLLIYDTSILASGVPFRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWTSYPLTFGSGTKLELK	872
vlCDR1	SSVSY	873
vlCDR2	DTS	874
vlCDR3	QQWTSYPLT	875

Figura 7l

CHA.7.518

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVKQSHGKSLEWIGYIYPYIGGS GYNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREDKTARNAMDYWGQG TPVTVSS	876
vhCDR1	GYTFTDYN	877
vhCDR2	IYPYIGGS	878
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	879
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTIICRVSENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYEATNLAEG VPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	880
vlCDR1	ENIYSN	881
vlCDR2	EAT	882
vlCDR3	QHFWGTPYT	883

Figura 7J

CHA.7.520_1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSG STSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARHYRYPPYAMDYWGQG TSVTVSS	884
vhCDR1	GYSITSDYA	885
vhCDR2	ISYSGST	886
vhCDR3	ARHYRYPPYAMDY	887
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVY FASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	888
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	889
vlCDR2	FAS	890
vlCDR3	QQHYSTPFT	891

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 374/665

Figura 7K

CHA.7.520_2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSFGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGTTVYDAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQTNDTAIYYCARKRGNFYVMDYWGQGTSVTVSS	892
vhCDR1	GFSLTSFG	893
vhCDR2	IWSGGTT	894
vhCDR3	ARKRGNFYVMDY	895
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	896
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	897
vlCDR2	FAS	898
vlCDR3	QQHYSTPFT	899

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 375/665

Figura 7L

CHA.7.522

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQPGSELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWVHWVRQRHGQGLEWIGNVYPGSGSTNYDEKFKSKGTLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRGVLRFPLDYWGQGTTLTVSS	900
vhCDR1	GYTFTSYW	901
vhCDR2	VYPGSGST	902
vhCDR3	TRGVLRFPLDY	903
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPHLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK	904
vlCDR1	KSLLHSNGNTY	905
vlCDR2	RMS	906
vlCDR3	MQHLEYPLT	907

Figura 7M

CHA.7.524

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGSGYKFPDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISIYSG NTNYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQG TLVTVSA	908
vhCDR1	GYKFPDYV	909
vhCDR2	ISIYSGNT	910
vhCDR3	AREGDLPMFAY	911
Domínio leve variável (vl)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQQKPISSPRLLIYDTSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKVEVK	912
vlCDR1	SSVSY	913
vlCDR2	DTS	914
vlCDR3	QQWSSYPLT	915

Figura 7N

CHA.7.526

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYNINWVRQPPGKGLEWLGMIWGDG NTDYNSPLKSRLTISKDNSKSQVFLKMDSLQTDDTARYYCARDLKVRRDSPYTMDY WGQGTSVTVSS	916
vhCDR1	GFSLTAYN	917
vhCDR2	IWGDGNT	918
vhCDR3	ARDLKVRRDSPYTMDY	919
Domínio leve variável (vl)	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIY WASNRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK	920
vlCDR1	QSVLYSSNQKNY	921
vlCDR2	WAS	922
vlCDR3	HQYLSSYT	923

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 378/665

Figura 7O

CHA.7.527

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSLTSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYITYSGGTTYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLTSVTTEDTATYYCARRGSGTTVVGDWYFDVWGAGTTVTVSS	924
vhCDR1	GYSLTSDYA	925
vhCDR2	ITYSGGT	926
vhCDR3	ARRGSGTTVVGDWYFDV	927
Domínio leve variável (vl)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSFNQKYYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTPTISSVTAEDLAVYYCQQFYTYPYTFGGGTKLEMK	928
vlCDR1	QSLLYSFNQKYY	929
vlCDR2	WAS	930
vlCDR3	QQFYTYPYT	931

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 379/665

Figura 7P

CHA.7.528

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQVQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTKSNMHWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNG GTGYNQNFKSKATLTVDISSSTAYMELRSLTLEDSAVYLCAREADYYGNRGQFDYW GQGTLVTVSA	932
vhCDR1	GYTFTKSN	933
vhCDR2	IYPYNGGT	934
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	935
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNIFSNLAWYHQKQGKSPHLLVYGATNLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGDYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	936
vlCDR1	DNIFSN	937
vlCDR2	GAT	938
vlCDR3	QHFWGTPYT	939

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 380/665

Figura 7Q

CHA.7.530

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKASGYAFTNHLIEWIKQRPGQGLEWIGVINPGSDSTDYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSA	940
vhCDR1	GYAFTNHL	941
vhCDR2	INPGSDST	942
vhCDR3	ARSLYYNSWFVY	943
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKRGKSPQLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPYTFGGGTKLEIK	944
vlCDR1	ENIYSY	945
vlCDR2	NAK	946
vlCDR3	QHHYGTPYT	947

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 381/665

Figura 7R

CHA.7.534

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTASGFSIRDTYIHWVKQRPEQGLDWIGKIDPANG KSEYDPKFQGRATMTTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRYGYYPYFDVWGAGTT VTVFS	948
vhCDR1	GFSIRDTY	949
vhCDR2	IDPANGKS	950
vhCDR3	TRYGYYPYFDV	951
Domínio leve variável (vl)	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVAITCKASQSVRHDVVWYQQKPGQSPKLLIYYASSRYTG VPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLALYFCLQDFSSPWTFGGGTKLEIK	952
vlCDR1	QSVRHD	953
vlCDR2	YAS	954
vlCDR3	LQDFSSPWT	955

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 382/665

Figura 7S

CHA.7.535

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTKNTMHWVRQSHGKSLEWIGGINPNSGGASFNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYDGDWFFDVWGAGTTVTVSS	956
vhCDR1	GYTFTKNT	957
vhCDR2	INPNSGGA	958
vhCDR3	ARDGYDGDWFFDV	959
Domínio leve variável (vl)	DIQMNQSPFSLSASLGDTVTITCHASQNIYVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASDLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLNISSLQPEDIATYYCQQGQSYPRTFGGGTKLEIK	960
vlCDR1	QNIYVW	961
vlCDR2	KAS	962
vlCDR3	QQGQSYPRT	963

Figura 7T

CHA.7.537

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLIGHGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGNTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYFCAVNSAMDYWGQGTAVTVSS	964
vhCDR1	GFSLIGHG	965
vhCDR2	IWGDGNT	966
vhCDR3	AVNSAMDY	967
Domínio leve variável (vl)	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLNCTASENVASFVSWYQQKPEQSPKLLIYGTSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLGDYHCGQSYNYPFTFGSGTKLEIE	968
vlCDR1	ENVASF	969
vlCDR2	GTS	970
vlCDR3	GQSYNYPFT	971

Figura 7U

CHA.7.538_1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGIYYNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSA	972
vhCDR1	GYAFTNYL	973
vhCDR2	INPGSGGI	974
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	975
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	976
vlCDR1	QSVRIA	977
vlCDR2	LAS	978
vlCDR3	LQHWNYPYT	979

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 385/665

Figura 7V

CHA.7.538_2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPG GGYTNYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCASPYYGSSYGFAFWG QGTLVTVSA	980
vhCDR1	GYTFTNYW	981
vhCDR2	IYPGGGYT	982
vhCDR3	ASPYYGSSYGFAF	983
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	984
vlCDR1	QSVRIA	985
vlCDR2	LAS	986
vlCDR3	LQHWNYPYT	987

Figura 7W

CHA.7.543

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSGYGIKWVRQPPGKGLEWLGTIWGDGST DYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMTSLQTDDTARYYCASDSLGITFGYWGQGTLV TVSA	988
vhCDR1	GFSLSGYG	989
vhCDR2	IWGDGST	990
vhCDR3	ASDSLGITFGY	991
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGV PSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELK	992
vlCDR1	QDISNY	993
vlCDR2	YTS	994
vlCDR3	QQGNTLPLT	995

Figura 7X

CHA.7.544

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAITWVRQPPGKGLEWLGVIWPGGGT NYNSALKSRLSISKDNSKSHLFLKMNSLQTDDTARYYCVRSYDGYLDWYFDVWGTG TTVTVSS	996
vhCDR1	GFSLTSYA	997
vhCDR2	IWPGGGT	998
vhCDR3	VRSYDGYLDWYFDV	999
Domínio leve variável (vl)	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYT GVPDRFTGSGSATDFTLIISSVQAEDLSDYHCGQSYSYPYTFGGGTKLEII	1.000
vlCDR1	ENVGTY	1.001
vlCDR2	GAS	1.002
vlCDR3	GQSYSYPYT	1.003

Figura 7Y

CHA.7.545

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTVTVSS	1.004
vhCDR1	GYTFTTYG	1.005
vhCDR2	INTYSGVS	1.006
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1.007
Domínio leve variável (vl)	DIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYRSDPYTFGSGTKLEIK	1.008
vlCDR1	SSVSSWY	1.009
vlCDR2	GTS	1.010
vlCDR3	QQYRSDPYT	1.011

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 389/665

Figura 7Z

CHA.7.546

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVSTYADDFEGRFAFSLETSVSTAYLQINNLKNEDTATYFCARLGRGSTTGAGYLDVWGTGTTVTVSS	1.012
vhCDR1	GYTFTTYG	1.013
vhCDR2	INTYSGVS	1.014
vhCDR3	ARLGRGSTTGAGYLDV	1.015
Domínio leve variável (vl)	DIVLTQSPAIMSASPGEKVSMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYHSDPYTFGSGTKLEIK	1.016
vlCDR1	SSVSSWY	1.017
vlCDR2	GTS	1.018
vlCDR3	QQYHSDPYT	1.019

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 390/665

Figura 7AA

CHA.7.547

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTVTVSS	1.020
vhCDR1	GYTFTTYG	1.021
vhCDR2	INTYSGVS	1.022
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1.023
Domínio leve variável (vl)	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTLSCRASSSVNYMYWYQQKSDASPKLWIYYTSNLAPGVPARFSGSGSGNSYSLTISSVEGEDAATYYCQQFTSSPWTFGGGTKLEIK	1.024
vlCDR1	SSVNY	1.025
vlCDR2	YTS	1.026
vlCDR3	QQFTSSPWT	1.027

Figura 7AB

CHA.7.548

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYSMNWVKQSHGKSLEWIGDITPNNGSPNYNQKFKDKATLTVDKSSSTVYMELRSLTSEDSAVYYCASLFFDYWGHGTTLTVSS	1.028
vhCDR1	GYTFTDYS	1.029
vhCDR2	ITPNNGSP	1.030
vhCDR3	ASLFFDY	1.031
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVQAEDLAVYYCQNDHTYPYTFGGGTKLEIK	1.032
vlCDR1	QSLLNSGNQKNY	1.033
vlCDR2	GAS	1.034
vlCDR3	QNDHTYPYT	1.035

Figura 7AC

CHA.7.549

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGFTFTTHWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPS NGGSNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARRVNWDGYYFDYW GQGTTLTVSS	1.036
vhCDR1	GFTFTTHW	1.037
vhCDR2	IYPSNGGS	1.038
vhCDR3	ARRVNWDGYYFDY	1.039
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRY SGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK	1.040
vlCDR1	QNVGTN	1.041
vlCDR2	SAS	1.042
vlCDR3	QQYNSYPLT	1.043

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 393/665

Figura 7AD

CHA.7.550

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQESGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGLPYFFDYWGQGTTLTVSS	1.044
vhCDR1	GYTFTSYW	1.045
vhCDR2	INPSNGGT	1.046
vhCDR3	ARRGLPYFFDY	1.047
Domínio leve variável (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKGSQNVGYNVAWYQQKPGQSPKALVYSASDRHSGVPDRFAGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELK	1.048
vlCDR1	QNVGYN	1.049
vlCDR2	SAS	1.050
vlCDR3	QQYNSYPLT	1.051

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 394/665

Figura 7AE

CHA.7.518.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYI GGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS	1.052
vhCDR1	GYTFTDYN	1.053
vhCDR2	IYPYIGGS	1.054
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1.055
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	1.056
vlCDR1	ENIYDV	1.057
vlCDR2	EAT	1.058
vlCDR3	QHFWGTPYT	1.059

Figura 8A

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	1.060	IIPIFGTA	1.061	AREEVSSPYGMDV	1.062	TGAVTSGHY	1.063	DTG	1.064	LLSYSGASWV	1.065
CPA.7.002	GGTFSSSA	1.066	IIPIYGIT	1.067	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.068	QGIGNY	1.069	SAS	1.070	QQLKDYPIT	1.071
CPA.7.003	GFSLSHFS	1.072	FDPEEGGT	1.073	ATGIWYSSGWPVDY	1.074	QSLLDSSGYNY	1.075	LGS	1.076	MQALQTPIT	1.077
CPA.7.004	GYTLTELS	1.078	FDPEDGET	1.079	ATVSRVRGVINYYYYMDV	1.080	QSLLYRNGNNY	1.081	LGS	1.082	MQALQTPPT	1.083
CPA.7.005	GGTFSSSA	1.084	IIPIYGIT	1.085	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.086	QSVDSS	1.087	DAS	1.088	QQYKDWPFT	1.089
CPA.7.006	GGTFGTYA	1.090	ITPISATI	1.091	ARGFEYSDGLLDD	1.092	QSLFYSDDGNTY	1.093	RLS	1.094	MQHMEFPLT	1.095
CPA.7.007	GGSISSSSYY	1.096	IYYSGST	1.097	ARGAWELRLGDWFDP	1.098	SSNIGAGYD	1.099	GNN	1.100	QSYDSSLSIYVV	1.101
CPA.7.008	SGSISSTNW	1.102	IYHSGST	1.103	ARVGPAAIYY	1.104	SNNVGYEG	1.105	RNN	1.106	SAWDSSLNAVV	1.107
CPA.7.009	GYTLTELS	1.108	FDPEDGET	1.109	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	1.110	QSLLYRNGNNY	1.111	LGS	1.112	MQALQTPPT	1.113
CPA.7.010	GFTFSSYA	1.114	ISYDGSNK	1.115	ASSPIGYSYGYWGGMDV	1.116	SGIDVRTNK	1.117	FQSDSDK	1.118	LIWHTSGWV	1.119
CPA.7.011	GYTLTELS	1.120	FDPEDGET	1.121	ATGPAAAGVGYYYYMDV	1.122	QSLLYRNGYNY	1.123	LGS	1.124	MQALQTPPT	1.125
CPA.7.012	GFTFSSYA	1.126	ISYDGSNK	1.127	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	1.128	QDIRDY	1.129	DAS	1.130	QQFENLPIT	1.131
CPA.7.013	GYTLTELS	1.132	FDPEDGET	1.133	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	1.134	QSLLYRNGNNY	1.135	LGS	1.136	MQALQTPPT	1.137
CPA.7.014	GYTLTELS	1.138	FDPEDGET	1.139	ATGVTTYYYYGMDV	1.140	QSLLYSNGNNF	1.141	LGS	1.142	MQALQTPPT	1.143
CPA.7.015	GFTFSSYG	1.144	IRYDGSNK	1.145	ARDLFDFWWDGMDV	1.146	QSVSSMY	1.147	GAS	1.148	QQYVSSPMYT	1.149

Figura 8B

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.016	GGTFSSSA	1.150	IIPIYGIT	1.151	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.152	QSVSSY	1.153	DAS	1.154	QQYDDWPQT	1.155
CPA.7.017	GGTFNNYG	1.156	IIPLFGTT	1.157	ARDRMAADGMAVFDY	1.158	SSNIGRHF	1.159	KND	1.160	SSWDAALNGVV	1.161
CPA.7.018	GYTLTELS	1.162	FDPEDGET	1.163	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	1.164	QTLLYINENNY	1.165	LGS	1.166	MQGLQTPPT	1.167
CPA.7.019	GGSISNSNYY	1.168	IYYSGST	1.169	ARGAWELSLGDWFDP	1.170	SSNIGAGYD	1.171	GNN	1.172	QSYDSSLSVYVV	1.173
CPA.7.020	GGTFSSSA	1.174	IIPIYGIT	1.175	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.176	QNVYGE	1.177	DTF	1.178	QQRRDWPIT	1.179
CPA.7.021	GFTFGTSS	1.180	ISFDGTEI	1.181	AKGSGNIYFYSGMDV	1.182	QSISGW	1.183	ETS	1.184	QQYYSYPLT	1.185
CPA.7.022	GYTLTELS	1.186	FDPEDGET	1.187	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1.188	QSLLYSNGYNY	1.189	LGS	1.190	MQALQSPVT	1.191
CPA.7.023	GYTLTELS	1.192	FDPEDGET	1.193	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	1.194	QSLLYINGYNY	1.195	LGS	1.196	MQALQTPPT	1.197
CPA.7.024	GGTFSSYA	1.198	IIPIFGTA	1.199	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1.200	QSLLHSNGYNY	1.201	LGS	1.202	MQGLQTPRT	1.203
CPA.7.025	GFSLTSGGMS	1.204	IDWNDDK	1.205	ARIRGMTWGFDS	1.206	QSVSSSY	1.207	GAS	1.208	QQYGTTPFA	1.209
CPA.7.026	GYTFTAYY	1.210	INPNSGGT	1.211	ARDGAFYYGSENYYNAGWFDP	1.212	QSLLSGNGYNY	1.213	LGS	1.214	MQALKSPLT	1.215
CPA.7.027	GYTFTNYY	1.216	INPSGGIT	1.217	ARAGLGYNWNYAPSGMDV	1.218	SSDVGGYNY	1.219	EVS	1.220	SSYAGSNNLV	1.221
CPA.7.028	GGSISSSSYY	1.222	IYYSGST	1.223	ARGAWELRLGDWFDP	1.224	SSNIGAGYD	1.225	GYS	1.226	QSYDSSLSVYVV	1.227
CPA.7.029	GFTFDDYA	1.228	ISWNSGSI	1.229	AKDVNRILVAGMVDY	1.230	QSLLHSNGYNY	1.231	LGS	1.232	MQGLQTPIT	1.233
CPA.7.030	RFTFEDYA	1.234	ISWKSGGI	1.235	VKDPTLVATDRAFNI	1.236	QSLLHSNGYNY	1.237	LGS	1.238	MQYLQTPDT	1.239

Figura 8C

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.031	GGTFSSSA	1.240	IIPIYGIT	1.241	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.242	QSLLDSDDGNIH	1.243	TLS	1.244	MQRKEFPLT	1.245
CPA.7.032	GFTFSSYG	1.246	ISYDGSNK	1.247	AKEDRLRFLEWLFYGMDV	1.248	HDIYTY	1.249	DAS	1.250	QQYDNHPPEVT	1.251
CPA.7.033	GGTFSSSA	1.252	IIPIYGIT	1.253	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.254	QDIDDD	1.255	EAS	1.256	LQHDNLPLT	1.257
CPA.7.034	GYTLTELS	1.258	FDPEDGET	1.259	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	1.260	QSLLYINGYHY	1.261	LGS	1.262	MQALQTPPT	1.263
CPA.7.035	GYMFTNYP	1.264	INAGTGNT	1.265	AREGMFYYGLESYYKGGWFDP	1.266	QSLLHRNGYNY	1.267	LAS	1.268	MQALQTPLT	1.269
CPA.7.036	GGTFSSSA	1.270	IIPIYGIT	1.271	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.272	QSLLDSDDGNTY	1.273	TLS	1.274	MQRLQFPLT	1.275
CPA.7.037	TYTFTTYY	1.276	IYPSGGNT	1.277	VRDQNYYYSAMDV	1.278	QDIRNY	1.279	DAS	1.280	QQFENLPIT	1.281
CPA.7.038	GGTFSSSA	1.282	IIPIYGIT	1.283	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.284	RDISDS	1.285	DAS	1.286	HQYDNLPLT	1.287
CPA.7.039	GFNFRGYA	1.288	ISGSGGTT	1.289	AQSYAQIGYGGHIDH	1.290	SGIDVATYM	1.291	YKSDSDK	1.292	LIWHGSHYV	1.293
CPA.7.040	GYTLTELS	1.294	FDPEDGET	1.295	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1.296	QSLLYRNGYNY	1.297	WGS	1.298	MQAVQNPPT	1.299
CPA.7.041	GGTFSSSA	1.300	IIPIYGIT	1.301	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.302	QNIDSS	1303	YAS	1.304	HQSSSLPLT	1305
CPA.7.042	GGTFSSSA	1.306	IIPIYGIT	1.307	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.308	QSVYNNY	1.309	DAS	1.310	QQYNSWPPYT	1.311
CPA.7.043	GGTFSSYA	1.312	IIPIFGTA	1.313	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1.314	QSLLYSNGYNY	1.315	LGS	1.316	MQARQTPYT	1.317
CPA.7.044	GGTFSSSA	1.318	IIPIYGIT	1.319	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.320	ESVTTF	1.321	DAS	1.322	HQHTNWPLT	1.323
CPA.7.045	GYTLTELS	1.324	FDPEDGET	1.325	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	1.326	QSLLYRNGHNF	1.327	LGS	1.328	MQALQTPPT	1.329
CPA.7.046	GGTFSSSA	1.330	IIPIYGIT	1.331	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.332	QTMNNY	1.333	DAS	1.334	QQYGDWLPIT	1.335

Figura 8D

Nome	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.047	GYTLTELS	1.336	FDPEDGET	1.337	ATAFPEATISYYYYMDV	1.338	QSLLYRNGYNY	1.339	WGS	1.340	MQAVQNPPT	1.341
CPA.7.049	GGTFSSSA	1.342	IIPIYGIT	1.343	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1.344	RSLLDSDDGNTH	1.345	SLS	1.346	MQRKEFPLT	1.347
CPA.7.050	GGTFSSYA	1.348	IIPIFGTA	1.349	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	1.350	QSLLHSDGYNY	1.351	LGS	1.352	MQALHTPGVT	1.353

Figuras 9A a 9C

IgG1 (SEQ ID NO: 1354):

```
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS         60
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG        120
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN        180
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE        240
LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW        300
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK                                         330
```

IgG2 (SEQ ID NO: 1355):

```
ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS         60
GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF        120
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR        180
VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN        240
QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN        300
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK                                             326
```

IgG3 (SEQ ID NO: 1356):

```
ASTKGPSVFP LAPCSRSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS         60
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YTCNVNHKPS NTKVDKRVEL KTPLGDTTHT CPRCPEPKSC        120
DTPPPCPRCP EPKSCDTPPP CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT        180
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTF RVVSVLTVLH        240
QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK        300
GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NIFSCSVMHE        360
ALHNRFTQKS LSLSPGK                                                       377
```

IgG4 (SEQ ID NO: 1357):

```
ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS         60
GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPSCP APEFLGGPSV        120
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY        180
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK        240
NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG        300
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK                                            327
```

Figura 10

Fragmento A de ECD de PVRIG TTLAVLHPERGIRQWAPARQA (SEQ ID NO: 1.358)

Fragmento B de ECD de PVRIG TTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE (SEQ ID NO: 1.359)

Fragmento C de ECD de PVRIG ARQARWETQSSISLILE (SEQ ID NO: 1.360)

Fragmento D de ECD de PVRIG TFCCKFASFPEGSWEA (SEQ ID NO: 1.361)

Fragmento E de ECD de PVRIG TFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSS (SEQ ID NO: 1.362)

Fragmento F de ECD de PVRIG EATELSSFTIRCGFL (SEQ ID NO: 1.363)

Fragmento G de ECD de PVRIG EVWVQVRMEATELSSFTIRCGF (SEQ ID NO: 1.364)

Fragmento H de ECD de PVRIG FTIRCGFLGSGSISLVTVS (SEQ ID NO: 1.365)

Fragmento I de ECD de PVRIG SISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLH (SEQ ID NO: 1.366)

Fragmento J de ECD de PVRIG SISLILEGSGASSPCANTTFCCKFAS (SEQ ID NO: 1.367)

Figura 11A
Sequência humanizada de anticorpo CHA.7.518 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01 (definição de CDR de AbM)

IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1368)

Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1369)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM              10        20        30        40        50  a     60        70        80  abc   90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
518     EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVKQSHGKSLEWIG YIYPYIGGSG
YNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR
        *   *   * **       *                    * ** **   *              *   **** *** ***  *    *  *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                     #                              N
seq    100       110       120
AbM                     110
                  i   b b b
518     EDKTARNAMDY WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 1.370)
                     *      (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1371)
h518H1  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.372)
h518H2  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.373)
h518H3  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.374)
h518H4  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.375)
             #
```

substituições de desaminação: Q/S/A

Figura 11B
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.518 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV1-39*01

IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP
(SEQ ID NO: 1376)

Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1377)

```
seq                10        20        30        40        50        60        70        80
AbM                10        20        30        40        50        60        70        80
           b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib
bib
518        DIQMTQSPASLSVSVGETVTIIC RVSENIYSNLA WYQQKQGKSPQLLVY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC
                   *   *   **   *                  *  * *  *                       *** * *   *
**
IGKV1-39   DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L1     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L2     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
h518L3     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLVY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYYC
                      V              #   #          S          #
seq        90        100
AbM        90        100
           ibi  iib  i   b b b
518        QHFWGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.378)
                     *
IGKV1-39   QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1379)
h518L1     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.380)
h518L2     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.381)
h518L3     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.382)
              @
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D

@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 11C
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.524 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1383)
Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1384)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM              10        20        30        40        50  a     60        70        80  abc   90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
524     QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGS GYKFPDYVMH WVKQSHAKSLEWIG IISIYSGNTN
YNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAR
            *   *  **  *   *   *               * *****   *             *   * **   * * *  *    ** *   * *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWMG IISIYSGNTN
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN
YAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN
YAQKFQGRATMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN
YAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                                         # #  N                              I
```

```
seq    100       110
AbM                 110
                  i   b b b
524     EGDLPMFAY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.385)
                            * (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1386)
h524H1  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.387)
h524H2  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.388)
h524H3  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.389)
h524H4  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.390)
           @
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de metionina: L/F/A

Figura 11D
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.524 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV3-11*01
IGKV3-11*01
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPP (SEQ ID NO: 1391)
Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1392)

```
seq                10        20        30          40         50         60        70        80
AbM                10        20        30         40         50         60        70        80
            b b b    p p     b b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
524        QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC NASSSVS-YMY WYQQKPISSPRLLIY DTSNLAS GVPVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYC
           *        ** *    ** **                  ***                * *         ***   *** *  * *
IGKV3-11   EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIY DASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L1     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L2     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L3     EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDFAVYYC
                     M A           #                   S          #                              A
```

```
seq         90        100
AbM        90        100
           ibi  iib  i   b b b
524        QQWSSYPLT FGAGTKVEVK (SEQ ID NO: 1393)
                     *   * *
IGKV3-11   QQRSNWPP (SEQ ID NO: 1394)
h524L1     QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.395)
h524L2     QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.396)
h524L3     QQWSSYPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: .1397)
             @              V
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 11E
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.530 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1398)
Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1399)

```
seq             10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM             10        20         30         40         50  a      60        70        80  abc   90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
530     QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIKQRPGQGLEWIG VINPGSDSTD
YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
            *     ***  *                        ** *       *              **  **** * * * *  *  *    * * *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSDSTD
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD
YAQKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  M                   #                    #         N                              F

seq    100        110
AbM                    110
                  i   b b b
530     SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.400)
                          * (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1401)
h530H1  SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.402)
h530H2  SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.403)
h530H3  SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.404)
h530H4  SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.405)
            # @
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 11F
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.530 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV1-39*01 (definição de CDR de AbM)
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1406)
Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1407)

```
seq                10        20         30         40         50         60         70         80
AbM                10        20         30         40         50         60         70         80
           b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib
bib
530       DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RASENIYSYLA WYQQKRGKSPQLLVY NAKTLVE
GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYC
                  *       **                    *  * *  *                      * * * *
**
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLIY NAKTLVE
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLVY NAKTLVE
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYC
                                   #              S       #
```

```
seq        90        100
AbM        90        100
           ibi  iib  i   b b b
530        QHHYGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.408)
                     *
IGKV1-39  QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1409)
h530L1    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.410)
h530L2    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.411)
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D

Figura 11G
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_1 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1412)
Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1413)

```
seq              10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM              10        20         30         40         50  a       60        70        80  abc       90
          b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
538_1   QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVKQRPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
            *     ***          *               * *       *              **  **** * * * *  *  *    * * *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                   #                     #         N      T                          F

seq    100        110
AbM                    110
                    i   b b b
538_1   SETHDTWFAY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.414)
                           * (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1415)
h5381H1 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.416)
h5381H2 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.417)
h5381H3 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.418)
h5381H4 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.419)
             @
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 11H
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_1 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV1-39*01
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1420)

Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.421)

IGKV1-17*02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHNSYPP (SEQ ID NO: 1.422)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80
AbM              10        20        30        40        50        60        70        80
          b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
538       DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITC KASQSVRIAVA WFQQKPGQSPKALIY LASTRHT GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC
            *    **** *      *                  *     **  *              *  *             ** *  * * *
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WYQQKPGKAPKLLIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WFQQKPGKAPKALIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYC
                    I T                              S                                        L   F

seq       90        100
AbM       90        100
          ibi  iib  i   b b b
538       LQHWNYPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.423)
                    *
IGKV1-39  QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1.424)
h538L1    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.425)
h538L2    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.426)
             @#
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 11I
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_2 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1427)
Região de união
IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.428)

```
seq             10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM             10        20         30         40         50  a      60        70        80  abc       90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
538_2   QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA GYTFTNYWIG WVKQRPGHGLEWIG DIYPGGGYTN
YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCAS
            *     ***  *   *    *             * *  *    *              **  * ** * *   *  *  *    *   * *
*
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWMG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS
h5382H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS
                  V                   # @                          #  N                                 I

seq    100        110
AbM                110
                     i   b b b
538_2   PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.429)
                              * (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1430)
h5382H1 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.431)
h5382H2 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.432)
h5382H3 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.433)
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 12A

CHA.7.518 VH humanizado

h518HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.434)

h518HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.435)

h518HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADTSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.436)

h518HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADNSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.437)

CHA.7.524 VH humanizado

h524HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWMGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.438)

h524HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTVDTST
STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.439)

h524HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.440)

Figura 12B

h524HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.441)

CHA.7.530 VH humanizado
h530HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.442)

h530HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.443)

h530HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.444)

h530HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.445)

CHA.7.538_1 VH humanizado
h5381HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.446)

h5381HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.447)

Figura 12C

h5381HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADTSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.448)

h5381HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.449)

CHA.7.538_2 VH humanizado
h5382HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.450)

h5382HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTADTS
TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.451)

h5382HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRATLTADTS
TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.452)

CHA.7.518 VL humanizado
h518HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.453)

h518HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE
DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.454)

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 413/665

Figura 12D

h518HL3
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
EDFGTYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.455)

CHA.7.524 VL humanizado
h524HL1
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF
AVYYCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.456)

h524HL2
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPED
FAVYYCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.457)

h524HL3
EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPE
DFAVYYCQQWSSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1.458)

CHA.7.530 VL humanizado
h530HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.459)

h530HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFGTYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.460)

CHA.7.538_1/538_2 VL humanizado
h538HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.461)

Figura 12E

h538HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE
DFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.462)

Figura 13: Pares de CHA.7 VH-VL humanizado

Anticorpo CHA.7.518		
	VH	VL
ch518	chimVH	chimVL
h518-1	h518HH1	h518HL1 (opcional)
h518-2	h518HH2	h518HL2
h518-3	h518HH3	h518HL2
h518-4	h518HH3	h518HL3
h518-5	h518HH4	h518HL3
Anticorpo CHA.7.524		
	VH	VL
ch524	chimVH	chimVL
h524-1	h524HH1	h524HL1 (opcional)
h524-2	h524HH2	h524HL2
h524-3	h524HH3	h524HL3
h524-4	h524HH4	h524HL3
Anticorpo CHA.7.530		
	VH	VL
ch530	chimVH	chimVL
h530-1	h530HH1	h530HL1 (opcional)
h530-2	h530HH2	h530HL2
h530-3	h530HH3	h530HL1
h530-4	h530HH3	h530HL2
h530-5	h530HH4	h530HL2
Anticorpo CHA.7.538_1		
	VH	VL
ch538.1	chimVH	chimVL
h538.1-1	h538.1HH1	h538.1HL1 (opcional)
h538.1-2	h538.1HH2	h538.1HL2
h538.1-3	h538.1HH3	h538.1HL2
h538.1-4	h538.1HH4	h538.1HL2
Anticorpo CHA.7.538_2		
	VH	VL
ch538.2	chimVH	chimVL
h538.2-1	h538.2HH1	h538.1HL1 (opcional)
h538.2-2	h538.2HH2	h538.1HL2
h538.2-3	h538.2HH3	h538.1HL2

Figura 14A

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_171_Sequência_de_Human_WT_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.463

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

Figura 14B

>PVRIG_NP_076975_from_21_to_171_Sequência_de_Human_WT_ECD_(with_SP) SEQ ID NO: 1.464

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

Figura 14C

>PVRIG_NP_076975_from_43_to_146_Sequência_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.465

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Figura 14D

>PVRIG_Splice_Variant_P6 SEQ ID NO: 1.466

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFGCVYLLHLLRRHKHR

Figura 14E

>PVRIG_Splice_Variant_P8 SEQ ID NO: 1.467

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSVPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

Figura 14F

>PVRIG_Splice_Variant_P4 SEQ ID NO: 1.468

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRWLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRR
HKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGP
AAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Figura 14G

>PVRIG_Splice_Variant_P7 SEQ ID NO: 1.469

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRAR
AWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLY
AQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Figura 14H

>PVRIG_Splice_Variant_P14 SEQ ID NO: 1.470

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGLSVPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

Figura 14I

>PVRIG_Splice_Variant_P3 SEQ ID NO: 1.471

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELAT
HLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Figura 14J

>PVRIG_Splice_Variant_P10 SEQ ID NO: 1.472

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGA
QISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHG
GPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Figura 14K

>PVRIG_Splice_Variant_P13 SEQ ID NO: 1.473

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPGCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPH
PRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

Figura 14L

>PVRIG_Splice_Variant_P3_ECD SEQ ID NO: 1.474

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAG
RPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Figura 14M

>PVRIG_Splice_Variant_P10_ECD SEQ ID NO: 1.475

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGAQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGK
PRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPA
AWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Figura 14N

>PVRIG_Splice_Variant_P13_ECD SEQ ID NO: 1.476

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPGCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHTHPCTW
QLCLC

Figura 14O

>PVRIG_Splice_Variant_P3_ECD_Unique SEQ ID NO: 1.477

GAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Figura 14P

>PVRIG_Splice_Variant_P10_ECD_All_Unique SEQ ID NO: 1.478

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPH
GGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Figura 14Q

>PVRIG_Splice_Variant_P10_ECD_Unique_without_intracellular SEQ ID NO: 1.479

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRP

Figura 14R

>PVRIG_Splice_Variant_P13_ECD_Unique SEQ ID NO: 1.480

GCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

Figura 14S

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_169_variation_de_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.481

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILR

Figura 14T

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_170_variation_de_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.482

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRA

Figura 14U

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_172_variation_de_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.483

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL

Figura 14V

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_173_variation_de_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.484

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLA

Figura 14W

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_144_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.485

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Figura 14X

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_145_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.486

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Figura 14Y

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_146_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.487

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Figura 14Z

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_147_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.488

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Figura 14AA

>PVRIG_NP_076975_from_41_to_148_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.489

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Figura 14AB

>PVRIG_NP_076975_from_42_to_144_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.490

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Figura 14AC

>PVRIG_NP_076975_from_42_to_145_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.491

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Figura 14AD

>PVRIG_NP_076975_from_42_to_146_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.492

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Figura 14AE

>PVRIG_NP_076975_from_42_to_147_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.493

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Figura 14AF

>PVRIG_NP_076975_from_42_to_148_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.494

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Figura 14AG

>PVRIG_NP_076975_from_43_to_144_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.495

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS GASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Figura 14AH

>PVRIG_NP_076975_from_43_to_145_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.496

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Figura 14AI

>PVRIG_NP_076975_from_43_to_147_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.497

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Figura 14AJ

>PVRIG_NP_076975_from_43_to_148_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.498

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Figura 14AK

>PVRIG_NP_076975_from_44_to_144_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.499

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Figura 14AL

>PVRIG_NP_076975_from_44_to_145_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.500

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Figura 14AM

>PVRIG_NP_076975_from_44_to_146_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.501

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Figura 14AN

>PVRIG_NP_076975_from_44_to_147_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.502

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Figura 14AO

>PVRIG_NP_076975_from_44_to_148_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.503

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Figura 14AP

>PVRIG_NP_076975_from_45_to_144_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.504

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Figura 14AQ

>PVRIG_NP_076975_from_45_to_145_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.505

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Figura 14AR

>PVRIG_NP_076975_from_45_to_146_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.506

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Figura 14AS

>PVRIG_NP_076975_from_45_to_147_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.507

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Figura 14AT

>PVRIG_NP_076975_from_45_to_148_variation_de_Ig_Domain SEQ ID NO: 1.508

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Figura 14AU

>PVRIG_XP_006544085_PREDICTED_transmembrane_protein_PVRIG-like_isoform_X2_[Mus_musculus]
SEQ ID NO: 1.509

MRTGNTQAAHATNMGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDA
GRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLS
APTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Figura 14AV

>PVRIG_2nd_Met_Mouse_WT SEQ ID NO: 1.510

MGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGT
QQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVR
ILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Figura 14AW

>PVRIG_Mouse_WT_ECD_(without_SP) SEQ ID NO: 1.511

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVT
LTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

Figura 14AX

>PVRIG_Mouse_WT_ECD_(with_SP) SEQ ID NO: 1.512

MGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGT
QQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

Figura 14AY

>PVRIG_HH-1_(Human_ECD_+_human_IgG1_Fc_mutated_C220S_at_hinge)_-_without_SP SEQ ID NO:
1.513

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14AZ

>PVRIG_HH-1-
1_(Human_ECD_with_C127F_e_C147S_mutations_+_human_IgG1_Fc_mutated_C220S_at_hinge)_-
_without_SP SEQ ID NO: 1.514

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWEASGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BA

>PVRIG_HH-2_(Human_ECD_+_Human_IgG1_Fc_mutated_at_C220S,_C226S,_C229S_de_hinge)_-_without_SP SEQ ID NO: 1.515

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BB

>PVRIG_HH-2-1-1_(Human_ECD_with_C127F_mutation_+_Human_IgG1_Fc_mutated_at_C220S,_C226S,_C229S_de_hinge,_encoded_by_natural_codons_instead_de_codons_optimized_para_CHO_cells)_-_without_SP SEQ ID NO: 1.516

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BC

>PVRIG_MM-1_(Mouse_ECD_+_mouse_IgG2a_Fc)_-_without_SP SEQ ID NO: 1.517

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVT
LTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS
VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGK
EFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP
VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Figura 14BD

>PVRIG_MM-1-1_(Mouse_ECD_+_mouse_IgG2a_Fc_with_3_C_mutated_to_S_at_hinge)_-_without_SP SEQ ID NO: 1.518

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVT LTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPSPPSKSPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEF KCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Figura 14BE

>Human_Fc_(IgG1) SEQ ID NO: 1.519

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BF

>Human_Fc_(IgG1)_C220S SEQ ID NO: 1.520

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BG

>Human_Fc_(IgG1)_with_the_C220S_(at_hinge)_e_N297A_mutations SEQ ID NO: 1.521

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BH

>Human_Fc_(IgG1)_without_hinge SEQ ID NO: 1.522

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BI

>Mouse_Fc_(IgG2a) SEQ ID NO: 1.523

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE
DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF
MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Figura 14BJ

>Mouse_Fc_(IgG2a)_Fc_with_the_N297A_mutation SEQ ID NO: 1.524

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE
DYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF
MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Figura 14BK

>Mouse_Fc_(IgG2a)_without_hinge SEQ ID NO: 1.525

APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH
QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT
ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Figura 14BL

>Human_Fc_(IgG1)_with_the_C220S_C226S_C229S_mutations_(at_hinge) SEQ ID NO: 1.526

EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 14BM

>PVRIG_PRIMER_200-554_m15029_F SEQ ID NO: 1.527

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

Figura 14BN

>PVRIG_PRIMER_200-553_m15029_R SEQ ID NO: 1.528

TCATGCCAGAGCATACAG

Figura 14BO

>PVRIG_PRIMER_200-571_m15029_F SEQ ID NO: 1.529

CAGTGCCTCTAACTGCTGAC

Figura 14BP

>PVRIG_PRIMER_200-572_m15029_R SEQ ID NO: 1.530

TCACTGTTACCAGGGAGATGAG

Figura 14BQ

>PVRIG_PRIMER_200-549_m15029_F SEQ ID NO: 1.531

CACAGGCTGCCCATGCAAC

Figura 14BR

>PVRIG_PRIMER_200-551_m15029_R SEQ ID NO: 1.532

TGCCTGGGTGCTAGTGAGAG

Figura 14BS

>PVRIG_PRIMER_200-554_m15029_F SEQ ID NO: 1.533

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

Figura 14BT

>PVRIG_PRIMER_200-546_m15029_R SEQ ID NO: 1.534

GACCCTGTTACCTGTCATTG

Figura 14BU

>PVRIG_flag_protein SEQ ID NO: 1.535

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSW
WASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVRDYKDDD
DK

Figura 14BV

>PVRIG_Mouse_First_Methionine_signal_peptide-Flag-ECD SEQ ID NO: 1.536

MRTGNTQAAHATNMGQMQTLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVT
VSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRD
LHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISM
ENGLYALA

Figura 14BW

>PVRIG_Mouse_Third_Methionine_untagged SEQ ID NO: 1.537

MQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWA
PARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSG
VFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Figura 14BX

>PVRIG_Mouse_Third_Methionine_signal peptide-Flag-ECD SEQ ID NO: 1.538

MQTLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHP
EFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQA
DLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Figura 15A

CHA.7.518.1.H4(S241P)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	1.539
vhCDR1	GYTFTDYN	1.540
vhCDR2	IYPYIGGS	1.541
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1.542
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.543
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIK	1.544
vlCDR1	ENIYSN	1.545
vlCDR2	EAT	1.546
vlCDR3	QHFWGTPYT	1.547
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.548

Figura 15B

CHA.7.538.1.2.H4(S241P)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS	1.549
vhCDR1	GYAFTNYL	1.550
vhCDR2	INPGSGGI	1.551
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	1.552
HC de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.553
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATY YCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK	1.554
vlCDR1	QSVRIA	1.555
vlCDR2	LAS	1.556
vlCDR3	LQHWNYPYT	1.557
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATY YCLQHWNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.558

Figura 16A
Sequência humanizada de anticorpo CHA.7.518 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01 (definição de CDR de AbM)

IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1.559)

Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1560)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM              10        20        30        40        50  a     60        70        80  abc   90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
518     EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVKQSHGKSLEWIG YIYPYIGGSG
YNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR
        *   *   * **       *                    * ** **   *             *   **** *** ***  *    *  *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG
YAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                     #                              N

seq    100       110       120
AbM                    110
                  i   b b b
518     EDKTARNAMDY WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 1.561)
                       *     (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1.562)
h518H1  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.563)
h518H2  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.564)
h518H3  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.565)
h518H4  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS              # (SEQ ID NO: 1.566)
# substituições de desaminação: Q/S/A
```

Figura 16B

Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.518 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV1-39*01

IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP
(SEQ ID NO: 1.567)

Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.568)

```
seq                10        20        30        40        50        60        70        80
AbM                10        20        30        40        50        60        70        80
           b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib
bib
518        DIQMTQSPASLSVSVGETVTIIC RVSENIYSNLA WYQQKQGKSPQLLVY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC
                   *   *   **   *                   *  * *  *                       *** * *   *
**
IGKV1-39   DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L1     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L2     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
h518L3     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLVY EATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYYC
                       V               #   #           S          #
```

```
seq        90        100
AbM        90        100
           ibi  iib  i   b b b
518        QHFWGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.569)
                      *
IGKV1-39   QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1.570)
h518L1     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.571)
h518L2     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.572)
h518L3     QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.573)
              @
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 16C
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_1 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1.574)
Região de união IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.575)

```
seq              10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM              10        20         30         40         50  a      60        70        80  abc       90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
538_1   QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVKQRPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
            *     ***          *               * *       *              **  **** * * * *  *  *    * * *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                   #                     #         N      T                          F

seq    100        110
AbM                    110
                   i   b b b
538_1   SETHDTWFAY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.576)
                            * (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1577)
h5381H1 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.578)
h5381H2 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.579)
h5381H3 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.580)
h5381H4 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.581)
              @
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 436/665

Figura 16D
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_1 VL

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGKV1-39*01
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1.582)

Região de união IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.583)

IGKV1-17*02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHNSYPP (SEQ ID NO: 1.584)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80
AbM              10        20        30        40        50        60        70        80
          b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
538       DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITC KASQSVRIAVA WFQQKPGQSPKALIY LASTRHT GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC
            *    **** *      *                  *     **  *             *  *              ** *  * * *
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WYQQKPGKAPKLLIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WFQQKPGKAPKALIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYC
                    I T                              S                                        L   F
```

```
seq       90        100
AbM       90        100
          ibi  iib  i   b b b
538       LQHWNYPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.585)
                     *
IGKV1-39  QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1.586)
h538L1    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.587)
h538L2    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.588)
             @#
```

substituições de desaminação: Q/S/A/D
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 16E
Sequências humanizadas de anticorpo CHA.7.538_2 VH

Sequência humanizada potencial com base em framework de aceitante de IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1.589)
Região de união
IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.590)

```
seq             10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM             10        20        30        40        50  a      60        70        80  abc       90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b
bibibb
538_2   QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA GYTFTNYWIG WVKQRPGHGLEWIG DIYPGGGYTN
YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCAS
            *     ***  *   *    *              * *  *    *              **  * ** * *   *  *  *    *   * *
*
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWMG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS
h5382H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS
                  V                   # @                          #  N                              I

seq    100        110
AbM                    110
                  i   b b b
538_2   PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1.591)
                           *  (1-46*01 divulgado como SEQ ID NO: 1.592)
h5382H1 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.593)
h5382H2 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.594)
h5382H3 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.595)
```

substituições de desaminação: Q/S/A
@ substituições de oxidação de triptofano: Y/F/H

Figura 17A

O quê	Sequências
CHA.7.518 VH humanizado h518HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.596)
CHA.7.518 VH humanizado h518HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQ KFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.597)
CHA.7.518 VH humanizado h518HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQK FQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.598)
CHA.7.518 VH humanizado h518HH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQK FQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.599)
CHA.7.518 VL humanizado h518HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.600)
CHA.7.518 VL humanizado h518HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.601)
CHA.7.518 VL humanizado h518HL3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.602)

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 439/665

Figura 17B

O quê	Sequências
CHA.7.538_1 VH humanizado h5381HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGIYYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.603)
CHA.7.538_1 VH humanizado h5381HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQ KFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.604)
CHA.7.538_1 VH humanizado h5381HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQ KFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.605)
CHA.7.538_1 VH humanizado h5381HH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQ KFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.606)
CHA.7.538_1/538_2 VL humanizado h538HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.607)
CHA.7.538_1/538_2 VL humanizado h538HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.608)

Figura 17C

O quê	Sequências
CHA.7.538_2 VH humanizado h5382HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGGYTNY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.609)
CHA.7.538_2 VH humanizado h5382HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYA QKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.610)
CHA.7.538_2 VH humanizado h5382HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYA QKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1.611)
CHA.7.538_1/ 538_2 VL humanizado h538HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.612)
CHA.7.538_1/ 538_2 VL humanizado h538HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1.613)

Figura 18: Pares de CHA.7 VH-VL humanizado

Anticorpo CHA.7.518		
	VH	VL
ch518	chimVH	chimVL
h518-1	h518HH1	h518HL1 (opcional)
h518-2	h518HH2	h518HL2
h518-3	h518HH3	h518HL2
h518-4	h518HH3	h518HL3
h518-5	h518HH4	h518HL3
Anticorpo CHA.7.524		
	VH	VL
ch524	chimVH	chimVL
h524-1	h524HH1	h524HL1 (opcional)
h524-2	h524HH2	h524HL2
h524-3	h524HH3	h524HL3
h524-4	h524HH4	h524HL3
Anticorpo CHA.7.530		
	VH	VL
ch530	chimVH	chimVL
h530-1	h530HH1	h530HL1 (opcional)
h530-2	h530HH2	h530HL2
h530-3	h530HH3	h530HL1
h530-4	h530HH3	h530HL2
h530-5	h530HH4	h530HL2
Anticorpo CHA.7.538_1		
	VH	VL
ch538.1	chimVH	chimVL
h538.1-1	h538.1HH1	h538.1HL1 (opcional)
h538.1-2	h538.1HH2	h538.1HL2
h538.1-3	h538.1HH3	h538.1HL2
h538.1-4	h538.1HH4	h538.1HL2
Anticorpo CHA.7.538_2		
	VH	VL
ch538.2	chimVH	chimVL
h538.2-1	h538.2HH1	h538.1HL1 (opcional)
h538.2-2	h538.2HH2	h538.1HL2
h538.2-3	h538.2HH3	h538.1HL2

Figura 19

```
NP_076975.2-Homosapiens             TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQW
XP_005549281.1-Macacafascicularis   TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
XP_003732227.1-Callithrixjacchus    TPEVWVQVQMKATELSSFIVHCGFLGSGSISLVTVSWGGPDGAGGTRLAVLHPELGTRQW
XP_001103603.1-Macacamulatta        TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
                                    ********:*:******* ::***** ************:***** ******* * ***

NP_076975.2-Homosapiens             APARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_005549281.1-Macacafascicularis   APARQARWETQSSISLALEDSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
XP_003732227.1-Callithrixjacchus    APAHQARWETQSSISLVLEEPGASSPSANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_001103603.1-Macacamulatta        APARQARWETQSSISLALEDSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
                                    ***:************ **  ***** ******************:**************

NP_076975.2-Homosapiens             PPTPAPILRAD
XP_005549281.1-Macacafascicularis   PPTPVPILRAD
XP_003732227.1-Callithrixjacchus    PIL-----RAD
XP_001103603.1-Macacamulatta        PPTPVPILRAD
                                    *     ***
```

SEQ ID NOS: 1614-1617, respectivamente, em ordem de aparição

Figura 20A

AB-407 (BOJ-5G4-F4)

Cadeia pesada: Sequência de aminoácidos (SEQ ID NO: 1.618)

MEWNWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQSGAELAKPGSSVMISCKASGYTFTN
YAVHWIKQTTGQALEWTGYIAPGSGVTKYNEKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTPVDTAVYYCASGTTRFAYWGQ
GTLVTVSSAQTTAPSVYPLAPGCGDTTSSTVTLGCLVKG

Figura 20B

AB-407 (BOJ-5G4-F4)

Cadeia pesada: Sequência de DNAs (SEQ ID NO: 1.619)

ATGGAATGGAACTGGGTCTTTCTCTTCCTCCTGTCAGTAACTGCAGGAGTCCACTCCCAGGTCCAGC
TGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCAAAGCCTGGCTCTTCAGTGATGATTTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACACCTTTACCAACTATGCTGTGCACTGGATAAAGCAGACGACTGGACAGGCCCTTGAGTGGACT
GGATATATTGCTCCTGGAAGTGGAGTTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGA
CTGTAGACAAATCCTCAACCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACACCTGTGGACACTGCGGT
CTATTACTGTGCAAGCGGAACTACGAGGTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCT
TCA GCCCAAACAACAGCCCCATCTGTCTATCCACTGGCTCCTGGATGTGGTGATACAACCAGC
TCCACGGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGC

Figura 20C

AB-407 (BOJ-5G4-F4)

Cadeia leve: Sequência de aminoácidos (SEQ ID NO: 1.620)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSLSSYNLMQWYQQKPGQEP
KILIYDASNLPSGIPARFSGSGSGTDFTLTIDPVQADDIATYYCQQSKDDPLTFGSGTKLEIK

Figura 20D

AB-407 (BOJ-5G4-F4)

Cadeia leve: Sequência de DNAs (SEQ ID NO: 1.621)

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGCTCCACTGGTGACATTG
TGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACAATCTCCTGTAGAGCCAG
CCAAAGTGTCAGTTTATCCAGCTATAATCTCATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGGAACCC
AAAATCCTCATCTATGATGCATCCAACCTACCATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGT
CTGGGACAGACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGCAGGCTGATGATATTGCAACCTATTACTGTCA
GCAGAGTAAGGATGACCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

Figura 21A

Região constante de IgG1 humana

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.622)

Região constante de D265A de IgG1 humana

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.623)

Região constante de N297A de IgG1 Humana

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.624)

Região constante de IgG2 humana

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.625)

Região constante de IgG3 humana

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPP
CPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.626)

Figura 21B

Região constante de IgG4 humana (Tipo Selvagem)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.627)

Região constante de IgG4 humana (mutante de dobradiça S241P)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP[P]CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1.628)

Cadeia leve kappa humana

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1.629)

Cadeia leve lambda humana

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1.630)

Figura 22

ECD de TIGIT Humano

MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGL
GLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP (SEQ ID NO: 1.631)

ECD de TIGIT de macaco Cino

MMTGTIETTGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPGPG
LGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHTYPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQIP (SEQ ID NO: 1.632)

ECD de PVR Humano

DVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPCYLQVPNMEVTHVSQLTWARHGESGSMAVFHQTQGPSYSESKRLEFVAA
RLGAELRNASLRMFGLRVEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRVLAKPQNTAEVQKVQLTGEPVPMARCV
STGGRPPAQITWHSDLGGMPNTSQVPGFLSGTVTVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVN
LTVYYPPEVSISGYDNNWYLGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRPVDKPIN
TTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGPPSEHSGMSRN (SEQ ID NO: 1.633)

Figura 23A**: CPA.9.086**

O quê	Sequência	**SEQ ID NO:**
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.634
vhCDR1	GFTFSSYA	1.635
vhCDR2	ISYAGEVK	1.636
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.637
HC de comprimento total (IgG4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.638
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	1.639
vlCDR1	SSNMGRRP	1.640
vlCDR2	SQN	1.641
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	1.642
Cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.643

Figura 23B: CPA.9.083

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.644
vhCDR1	GFTFSSYA	1.645
vhCDR2	ISYDGTPV	1.646
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	16.47
HC de comprimento total (IgG4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.648
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLG	1.649
vlCDR1	SSNMGRRP	1.650
vlCDR2	SQN	1.651
vlCDR3	AVWDGDRRSLQ	1.652
Cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.653

Figura 23C: CHA.9.547.13

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.654
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.655
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.656
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.657
HC de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.658
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.659
vlCDR1	RASQNINVWLS	1.660
vlCDR2	KASKSHT	1.661
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.662
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.663

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 450/665

Figura 23D

CHA.9.547.18

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSK GQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQ GTLVTVSS	1.664
vhCDR1	GFTFSSYI	1.665
vhCDR2	ISGGSKGQ	1.666
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	1.667
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.668
vlCDR1	QSMAIW	1.669
vlCDR2	KAS	1.670
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.671

Figura 24A: CPA.9.018

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKEMLVQDYYYMDVWGQGTTVTVSS	1.672
vhCDR1	GFTFSSYG	1.673
vhCDR2	IRYDGSNK	1.674
vhCDR3	AKEMLVQDYYYMDV	1.675
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.018.H4(S241P)**)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKEMLVQDYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.676
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQSPLSLPVSPGEPASISCRSSQNLLHRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GLQIPPTFGQGTKVDIKR	1.677
vlCDR1	QNLLHRNGINY	1.678
vlCDR2	WGS	1.679
vlCDR3	MQGLQIPPT	1.680
Cadeia leve de comprimento total **((CPA.9.018.H4(S241P))**	DVVMTQSPLSLPVSPGEPASISCRSSQNLLHRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GLQIPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.681

Figura 24B : CPA.9.027

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.682
vhCDR1	GFTFSSYA	1.683
vhCDR2	ISYDGSNK	1.684
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.685
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.027.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.686
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDSLSSLQLGGGTQLAVLG	1.687
vlCDR1	SSNMGRRP	1.688
vlCDR2	SQN	1.689
vlCDR3	AVWDDSLSSLQ	1.690
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.027.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDSLSSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.691

Figura 24C: CPA.9.049

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.692
vhCDR1	GFTFSSYA	1.693
vhCDR2	ISYDGSNK	1.694
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.695
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.049.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.696
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLG	1.697
vlCDR1	SSNMGRRP	1.698
vlCDR2	SQN	1.699
vlCDR3	AVWDDSLFSLL	1.700
Cadeia leve de comprimento total (**CPA.9.049.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.701

Figura 24D: CPA.9.057

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARQGAAAGNPFDIWGQGTMVTVSS	1.702
vhCDR1	GGSISSSSYY	1.703
vhCDR2	IYYSGST	1.704
vhCDR3	ARQGAAAGNPFDI	1.705
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.057.H4(S241P)**)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARQGAAAGNPFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.706
Domínio leve variável (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDE ADYYCATWDDSLSAWVFGGGTKLTVLG	1.707
vlCDR1	SSNIGSNF	1.708
vlCDR2	RNT	1.709
vlCDR3	ATWDDSLSAWV	1.710
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.057.H4(S241P))**	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDE ADYYCATWDDSLSAWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.711

Figura 24E: CPA.9.059

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGTLVTVSS	1.712
vhCDR1	GFTVSSNY	1.713
vhCDR2	IYSGGST	1.714
vhCDR3	ARGARYSYGQYPY	1.715
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.059.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.716
Domínio leve variável (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	1.717
vlCDR1	HDISSL	1.718
vlCDR2	AAS	1.719
vlCDR3	LQLDSFPTWT	1.720
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.059.H4(S241P))**	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.721

Figura 24F: CPA.9.083

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.722
vhCDR1	GFTFSSYA	1.723
vhCDR2	ISYDGTPV	1.724
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.725
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.083.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.726
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLG	1.727
vlCDR1	SSNMGRRP	1.728
vlCDR2	SQN	1.729
vlCDR3	AVWDGDRRSLQ	1730
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.083.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.731

Figura 24G: CPA.9.086

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.732
vhCDR1	GFTFSSYA	1.733
vhCDR2	ISYAGEVK	1.734
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.735
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.086.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.736
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	1.737
vlCDR1	SSNMGRRP	1.738
vlCDR2	SQN	1.739
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	1.740
Cadeia leve de comprimento total (**CPA.9.086.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.741

Figura 24H: CPA.9.089

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.742
vhCDR1	GFTFSSYA	1.743
vhCDR2	ISYDRTPV	1.744
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.745
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.089.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.746
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCATWDDSLPRLNFGGGTKLAVLG	1.747
vlCDR1	SSNMGRRP	1.748
vlCDR2	SQN	1.749
vlCDR3	ATWDDSLPRLN	1.750
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.089.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCATWDDSLPRLNFGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.751

Figura 24I: CPA.9.093

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1.752
vhCDR1	GFTFSSYA	1.753
vhCDR2	ISYEGDRK	1.754
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1.755
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.093.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.756
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLG	1.757
vlCDR1	SSNMGRRP	1.758
vlCDR2	SQN	1.759
vlCDR3	ATWDDSTPHGV	1.760
Cadeia leve de comprimento total (**CPA.9.093.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.761

Figura 24J: CPA.9.101

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLVTVSS	1.762
vhCDR1	GFTVSSNY	1.763
vhCDR2	IYSGGST	1.764
vhCDR3	ARGAPLFGQYPY	1.765
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.101.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.766
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	1.767
vlCDR1	HAIASL	1.768
vlCDR2	AAS	1.769
vlCDR3	LQLDSFPTWT	1.770
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.101.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.771

Figura 24K: CPA.9.103

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGTLVTVSS	1.772
vhCDR1	GFTVSSNY	1.773
vhCDR2	IYSGGST	1.774
vhCDR3	ARGARPNGQYPY	1.775
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CPA.9.103.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.776
Domínio leve variável (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHGIKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	1.777
vlCDR1	HGIKSL	1.778
vlCDR2	AAS	1.779
vlCDR3	LQLDSFPTWT	1.780
Cadeia leve de comprimento total **(CPA.9.103.H4(S241P))**	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHGIKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.781

Figura 24L:

BM26 hIgG4 (BM26-H4) (WO2016/028656A1, Clone 31C6)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	1.782
vhCDR1	GYTFSSYV	1.783
vhCDR2	IDPYNDGA	1.784
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	1.785
HC de comprimento total (IgG4(S241P))	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.786
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	1.787
vlCDR1	EHIYSY	1.788
vlCDR2	NAK	1.789
vlCDR3	QHHFGSPLT	1.790
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.791

Figura 24M:

BM29 hIgG4 (BM29-H4) (US2016/0176963A1, Clone 22G2)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS	1.792
vhCDR1	GGSVSSGIYY	1.793
vhCDR2	IYYSGST	1.794
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDV	1.795
HC de comprimento total (IgG4(S241P))	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.796
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	1.797
vlCDR1	QSVSSY	1.798
vlCDR2	DAS	1.799
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	1.800
Cadeia leve de comprimento total	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.801

Figura 24N: CHA.9.536.1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.802
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.803
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.804
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.805
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.1.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.806
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYS TPFTFGQGTKLEIK	1.807
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.808
vlCDR2	SPSYRYT	1.809
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.810
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.536.1.H4(S241P)**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYS TPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.811

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 465/665

Figura 24O: CHA.9.536.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.812
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.813
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.814
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.815
HC de comprimento total (IgG4(S241P) **CHA.9.536.3.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.816
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.817
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.818
vlCDR2	SPSYRYT	1.819
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.820
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.536.1.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.821

Figura 24P: CHA.9.536.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.822
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.823
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.824
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.825
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.4.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.826
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.827
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.828
vlCDR2	SPSYRYT	1.829
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.830
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.536.4.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.831

Figura 24Q: CHA.9.536.5

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.832
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.833
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.834
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.835
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.836
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.837
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.838
vlCDR2	SPSYRYT	1.839
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.840
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.536.5.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.841

Figura 24R: CHA.9.536.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.842
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.843
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.844
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.845
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.846
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.847
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.848
vlCDR2	SPSYRYT	1.849
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.850
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.536.6.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.851

Figura 24S: CHA.9.536.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.852
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.853
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.854
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.855
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.7.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.856
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.857
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.858
vlCDR2	SPSYRYT	1.859
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.860
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.536.7.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.861

Figura 24T: CHA.9.536.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1.862
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1.863
vhCDR2	GINPNNGGTS	1.864
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1.865
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.536.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.866
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1.867
vlCDR1	RASQDVKNAVV	1.868
vlCDR2	SPSYRYT	1.869
vlCDR3	QQHYSTPFT	1.870
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.536.8.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.871

Figura 24U: CHA.9.560.1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.872
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.873
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.874
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.875
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.1.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.876
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNHANWFQQKPGQAPRTLIYGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.877
vlCDR1	RSSTGAVTTSNHAN	1.878
vlCDR2	GTNGRGS	1.879
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.880
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.560.1.H4(S241P))**	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNHANWFQQKPGQAPRTLIYGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.881

Figura 24V: CHA.9.560.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.882
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.883
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.884
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.885
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.3.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.886
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.887
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.888
vlCDR2	GTNGRGS	1.889
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.890
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.560.3.H4(S241P))**	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.891

Figura 24W: CHA.9.560.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.892
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.893
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.894
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.895
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.4.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.896
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.897
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.898
vlCDR2	GTNGRGS	1.899
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.900
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.560.4.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.901

Figura 24X: CHA.9.560.5

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.902
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.903
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.904
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.905
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.906
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.907
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.908
vlCDR2	GTNGRGS	1.909
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.910
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.560.5.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.911

Figura 24Y: CHA.9.560.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.912
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.913
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.914
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.915
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.916
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.917
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.918
vlCDR2	GTNGRGS	1.919
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.920
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.560.6.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.921

Figura 24Z: CHA.9.560.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.922
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.923
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.924
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.925
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.7.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.926
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.927
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.928
vlCDR2	GTNGRGS	1.929
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.930
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.560.7.H4(S241P))**	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.931

Figura 24AA: CHA.9.560.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	1.932
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1.933
vhCDR2	WINTYTGEPT	1.934
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1.935
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.560.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.936
Domínio leve variável (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1.937
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1.938
vlCDR2	GTNGRGS	1.939
vlCDR3	ALWFSNHWV	1.940
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.560.8.H4(S241P))**	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1.941

Figura 24AB: CHA.9.546.1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.942
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.943
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.944
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.945
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.546.1.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.946
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.947
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.948
vlCDR2	KASNLHT	1.949
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.950
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.546.1.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.951

Figura 24AC: CHA.9.547.1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.952
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.953
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.954
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.955
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.1.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.956
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.957
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.958
vlCDR2	KASNLHT	1.959
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.960
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.547.1.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.961

Figura 24AD: CHA.9.547.2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.962
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.963
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.964
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.965
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.2.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.966
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.967
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.968
vlCDR2	KASNLHT	1.969
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.970
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.547.2.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.971

Figura 24AE: CHA.9.547.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.972
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.973
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.974
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.975
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.3.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.976
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.977
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.978
vlCDR2	KASNLHT	1.979
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.980
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.547.3.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.981

Figura 24AF: CHA.9.547.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.982
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.983
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.984
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.985
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.4.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.986
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.987
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.988
vlCDR2	KASNLHT	1.989
vlCDR3	QQGQSYPYT	1.990
Cadeia leve de comprimento total **CHA.9.547.4.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1.991

Figura 24AG: CHA.9.547.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	1.992
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1.993
vhCDR2	TISGGGTNTY	1.994
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1.995
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.6.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1.996
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	1.997
vlCDR1	RASQNINVWLT	1.998
vlCDR2	KASKSHT	1.999
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.000
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.547.6.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.001

Figura 24AH: CHA.9.547.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.002
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.003
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.004
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.005
HC de comprimento total (IgG4(S241P) para CHA.9.547.7.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.006
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.007
vlCDR1	RASQNINVWLT	2.008
vlCDR2	KASKSHT	2.009
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.010
Cadeia leve de comprimento total para CHA.9.547.7.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.011

Figura 24AI: CHA.9.547.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.012
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.013
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.014
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.015
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.8.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.016
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.017
vlCDR1	RASQNINVWLT	2.018
vlCDR2	KASKSHT	2.019
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.020
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.547.8.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.021

Figura 24AJ: CHA.9.547.9

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.022
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.023
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.024
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.025
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.547.9.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.026
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.027
vlCDR1	RASQNINVWLT	2.028
vlCDR2	KASKSHT	2.029
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.030
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.547.9.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.031

Figura 24AK: CHA.9.541.1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.032
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.033
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.034
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.035
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.1.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.036
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.037
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.038
vlCDR2	DTSKLAS	2.039
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.040
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.1.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.041

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 488/665

Figura 24AL: CHA.9.541.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.042
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.043
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.044
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.045
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.3.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.046
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.047
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.048
vlCDR2	DTSKLAS	2.049
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.050
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.3.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.051

Figura 24AM: CHA.9.541.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.052
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.053
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.054
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.055
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.4.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.056
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.057
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.058
vlCDR2	DTSKLAS	2.059
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.060
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.4.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.061

Figura 24AN CHA.9.541.5

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2..062
vhCDR1	GYTITNYGMN	2063
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.064
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.065
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.066
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.067
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.068
vlCDR2	DTSKLAS	2.069
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.070
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.5.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.071

Figura 24AO: CHA.9.541.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.072
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.073
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.074
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.075
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.076
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.077
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.078
vlCDR2	DTSKLAS	2.079
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.080
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.6.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.081

Figura 24AP: CHA.9.541.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.082
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.083
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.084
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.085
HC de comprimento total (IgG4(S241P) **CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.086
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.087
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.088
vlCDR2	DTSKLAS	2.089
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.090
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.091

Figura 24AQ: CHA.9.541.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.092
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.093
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.094
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.095
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.096
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.097
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.098
vlCDR2	DTSKLAS	2.099
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.100
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.8.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.101

Figura 24AR: CHA.9.547.10

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.102
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.103
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.104
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.105
HC de comprimento total para **CHA.9.547.10.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.106
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.107
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.108
vlCDR2	KASKSHT	2.109
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.110
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.10.H4(S241P)**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.111

Figura 24AS: CHA.9.547.11

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.112
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.113
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.114
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.115
HC de comprimento total para **CHA.9.547.11.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.116
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.117
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.118
vlCDR2	KASKSHT	2.119
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.120
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.11.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.121

Figura 24AT: CHA.9.547.12

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.122
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.123
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.124
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.125
HC de comprimento total Para **CHA.9.547.12.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.126
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.127
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.128
vlCDR2	KASKSHT	2.129
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.130
Cadeia leve de comprimento total para **CHA.9.547.12.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.131

Figura 24AU: CHA.9.547.13

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.132
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.133
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.134
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.135
HC de comprimento total para CHA.9.547.13.H4 (S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.136
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.137
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.138
vlCDR2	KASKSHT	2.139
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.140
Cadeia leve de comprimento total para CHA.9.547.13.H4 (S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.141

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 498/665

Figura 24AV: CHA.9.543

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWLGLIFPYNGGTSYNQNFKGKATLTVDTSSSTAY MELLSLTSVDSAVYYCARGVRFALDYWGQGTSVSVSS	2.142
vhCDR1	GYSFTGYTMN	2.143
vhCDR2	LIFPYNGGTS	2.144
vhCDR3	GVRFALDY	2.145
HC de comprimento total para **CHA.9.543.H4(S241P))**	Hibridoma de camundongo, Sequência não disponível	
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQTPLSLPVSFGDQVSISCRSSQSLANSYGNTYLSWYLHKPGQSPQLLIYEISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLNISTIKP EDLGMYYCLQGTHQPWTFGGGTKLEIK	2.146
vlCDR1	RSSQSLANSYGNTYLS	2.147
vlCDR2	EISNRFS	2.148
vlCDR3	LQGTHQPWT	2.149
Cadeia leve de comprimento total para **CHA.9.543.H4(S241P))**	Hibridoma de camundongo, Sequência não disponível	

Figura 24AW: IgG1 de camundongo BM26 (BM26-M1) (WO2016/028656A1, Clone 31C6)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	2.150
vhCDR1	GYTFSSYV	2.151
vhCDR2	IDPYNDGA	2.152
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	2.153
HC de comprimento total	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	2.154
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	2.155
vlCDR1	EHIYSY	2.156
vlCDR2	NAK	2.157
vlCDR3	QHHFGSPLT	2.158
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	2.159

Figura 24AX: IgG1 de camundongo BM29 (BM29-M1) (US2016/0176963A1, Clone 22G2)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS	2.160
vhCDR1	GGSVSSGIYY	2.161
vhCDR2	IYYSGST	2.162
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDV	2.163
HC de comprimento total	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNS AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	2.164
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	2.165
vlCDR1	QSVSSY	2.166
vlCDR2	DAS	2.167
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	2.168
Cadeia leve de comprimento total	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	2.169

Figura 24AY: CHA.9.541.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.170
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.171
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.172
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.173
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.3.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.174
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.175
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.176
vlCDR2	DTSKLAS	2.177
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.178
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.3.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.179

Figura 24AZ: CHA.9.541.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.180
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.181
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.182
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.183
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.4.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.184
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.185
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.186
vlCDR2	DTSKLAS	2.187
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.188
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.4.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.189

Figura 24BA CHA.9.541.5

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.190
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.191
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.192
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.193
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.194
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.195
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.196
vlCDR2	DTSKLAS	2.197
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.198
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.5.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.199

Figura 24BB: CHA.9.541.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.200
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.201
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.202
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.203
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.204
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.205
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.206
vlCDR2	DTSKLAS	2.207
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.208
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.6.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.209

Figura 24BC: CHA.9.541.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.210
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.211
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.212
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.213
HC de comprimento total (IgG4(S241P) **CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.214
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.215
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.216
vlCDR2	DTSKLAS	2.217
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.218
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.219

Figura 24BD: CHA.9.541.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.220
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.221
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.222
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.223
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.8.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.224
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.225
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.226
vlCDR2	DTSKLAS	2.227
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.228
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.8.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.229

Figura 24BE: CHA.9.547.10

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.230
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.231
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.232
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.233
HC de comprimento total para **CHA.9.547.10.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.234
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.235
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.236
vlCDR2	KASKSHT	2.237
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.238
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.10.H4 (S241P)**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.239

Figura 24BF: CHA.9.547.11

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.240
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.241
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.242
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.243
HC de comprimento total para **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.244
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.245
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.246
vlCDR2	KASKSHT	2.247
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.248
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.249

Figura 24BG

De US20170281764 (JN Bioscieces)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:10 de US2017281764)	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISSGSS SIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTSVTVSS	2.250
vhCDR1 (SEQ ID NO:11 de US2017281764)	NFGMH	2.251
vhCDR2 (SEQ ID NO:12 de US2017281764)	FISSGSSSIYYADTVKG	2.252
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 de US2017281764)	MRLDYYAMDY	2.253
Cadeia leve	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK	2.254
(SEQ ID NO:14 de US2017281764)		
vlCDR1 (SEQ ID NO:15 de US2017281764)	RASKSISKYLA	2.255
vlCDR2 (SEQ ID NO:16 de US2017281764)	SGSTLQS	2.256
vlCDR3 (SEQ ID NO:17 de US2017281764)	QQHNEYPWT	2.257

Figura 24BH

De US20170281764 (JN Bioscieces)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:18 de US2017281764)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNG GTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWG QGTSVTVSS	2.258
vhCDR1 (SEQ ID NO:19 de US2017281764)	EYTMH	2.259
vhCDR2 (SEQ ID NO:20 de US2017281764)	GINPNNGGTSYNQKFKG	2.260
vhCDR3 (SEQ ID NO:21 de US2017281764)	PGWYNYAMDY	2.261
Cadeia leve	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYT GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYHCQQHYITPWTFGGGTKLEIK	2.262
(SEQ ID NO:22 de US2017281764)		
vlCDR1 (SEQ ID NO:23 de US2017281764)	KASQGVSTAVA	2.263
vlCDR2 (SEQ ID NO:24 de US2017281764)	SASYRYT	2.264
vlCDR3 (SEQ ID NO:25 de US2017281764)	QQHYITPWT	2.265

Figura 24BI

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:26 de US2017281764)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISDGGY NTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAIYYCARQILLRYYFDYWGQGT TLTVSS	2.266
vhCDR1 (SEQ ID NO:27 de US2017281764)	DYDMS	2.267
vhCDR2 (SEQ ID NO:28 de US2017281764)	YISDGGYNTYYPDTVKG	2.268
vhCDR3 (SEQ ID NO:29 de US2017281764)	QILLRYYFDY	2.269
Cadeia leve (SEQ ID NO:30 de US2017281764)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYHSYPWTFGGGTKLEIK	2.270
vlCDR1 (SEQ ID NO:31 de US2017281764)	KSSQSLLYSSNQKNYLA	2.271
vlCDR2 (SEQ ID NO:32 de US2017281764)	WASTRES	2.272
vlCDR3 (SEQ ID NO:33 de US2017281764)	QQYHSYPWT	2.273

Figura 24BJ

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:35 de US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSS IYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTMVTVSS	2.274
Cadeia leve (SEQ ID NO:37 de US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	2.275

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:34 de US2017281764)	MDSRLNLVFLVLILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWV RQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS	2.276
Cadeia leve (SEQ ID NO:36 de US2017281764)	MRFQVQVLGLLLLWISGAQCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQ QKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYP WTFGGGTKVEIK	2.277

Figura 24BK

De WO2015009856 (GENENTECH, INC. e F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; consulte também, WO2016011264)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:15 de WO2015009856)	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVF YADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVT VSS	2.278
vhCDR1 (SEQ ID NO:4 de WO2015009856)	GFTFSSFTMH	2.279
vhCDR2 (SEQ ID NO:5 de WO2015009856)	FIRSGSGIVFYADAVRG	2.280
vhCDR3 (SEQ ID NO:6 de WO2015009856)	RPLGHNTFDS	2.281
Cadeia leve (SEQ ID NO:13 de WO2015009856)	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASI RFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR	2.282
vlCDR1 (SEQ ID NO:1 de WO2015009856)	KSSQSLYYSGVKENLLA	2.283
vlCDR2 (SEQ ID NO:2 de WO2015009856)	ASIRFT	2.284
vlCDR3 (SEQ ID NO:3 de WO2015009856)	QQGINNPLT	2.285

Figura 24BL

De WO2015009856 (GENENTECH, INC. e F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; consulte também, WO2016011264)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:16 de WO2015009856)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRGFYAMDYWGQGTSVT VSS	2.286
vhCDR1 (SEQ ID NO:10 de WO2015009856)	GYSFTGHLMN	2.287
vhCDR2 (SEQ ID NO:11 de WO2015009856)	LIIPYNGGTSYNQKFKG	2.288
vhCDR3 (SEQ ID NO:12 de WO2015009856)	GLRGFYAMDY	2.289
Cadeia leve (SEQ ID NO:14 de WO2015009856)	DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISCRSSQSLVNSYGNTFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK	2.290
vlCDR1 (SEQ ID NO:7 de WO2015009856)	RSSQSLVNSYGNTFLS	2.291
vlCDR2 (SEQ ID NO:8 de WO2015009856)	GISNRFS	2.292
vlCDR3 (SEQ ID NO:9 de WO2015009856)	LQGTHQPPT	2.293

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 515/665

Figura 24BM

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[1] (SEQ ID NOS 2.294-2.298)	CDR-H2[2] (SEQ ID NOS 2.299-2.303)	CDR-H3[3] (SEQ ID NOS 2.304-2.308)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.309-2.313)	VL GL	CDR-L1[4] (SEQ ID NOS 2.314-2.318)	CDR-L2[5] (SEQ ID NOS 2.319-2.323)	CDR-L3[6] (SEQ ID NOS 2.324-2.328)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.329-2.333)
MAB1-IgG4	VH 4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB2-IgG4	VH 4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB3-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQIDO:67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB4-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG(SEQ IDNO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 7)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MARS-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG(SEQ IDNO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKG (SEQ ID NO 38)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 8)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)

[1] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[2] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[3] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[4] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[5] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[6] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24BN

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

	Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[7] (SEQ ID NOS 2.334-2.338)	CDR-H2[8] (SEQ ID NOS 2.339-2.343)	CDR-H3[9] (SEQ ID NOS 2.344-2.348)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.349-2353)	VL GL	CDR-L1[10] (SEQ ID NOS 2.354-2.358)	CDR-L2[11] (SEQ ID NOS 2.359-2.363)	CDR-L3[12] (SEQ ID NOS 2.364-2.368)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.369-2373)
MAB6-IgG4	VH 4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO 51)	SIYYSGGTYYNPSLKS (SEQ ID NO 39)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 9)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB7-IgG4	VH 4-31	GSIESGVYYWG (SEQ ID NO 52)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 10)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB8-IgG4	VH 4-39	GSIASGSYYWG (SEQ ID NO 53)	SIYYSGQTYYNPSLKS (SEQ ID NO 41)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 11)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB9-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ IDNO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 12)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB10-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ IDNO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)

[7] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[8] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[9] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[10] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[11] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[12] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 517/665

Figura 24BO

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

	Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[13] (SEQ ID NOS 2.374-2.378)	CDR-H2[14] (SEQ ID NOS 2.379-2.383)	CDR-H3[15] (SEQ ID NOS 2.384-2.388)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.389-2393)	VL GL	CDR-L1[16] (SEQ ID NOS 2.394-2.398)	CDR-L2[17] (SEQ ID NOS 2.399-2.403)	CDR-L3[18] (SEQ ID NOS 2.404-2.408)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.409-2.413)
MAB11-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 14)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB12-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 15)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB13-IgG4	VH 1-46	YTFGNYYMH (SEQ ID NO 58)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 16)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATISVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB14-IgG4	VH 1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 17)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB15-IgG4	VH 1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 18)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)

[13] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[14] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[15] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[16] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[17] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[18] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24BP

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

					Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs						
Ab	VH GL	CDR-H1[19] (SEQ ID NOS 2.414-2.419)	CDR-H2[20] (SEQ ID NOS 2.420-2.425)	CDR-H3[21] (SEQ ID NOS 2.426-2.431)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.432-2.437)	VL GL	CDR-L1[22] (SEQ ID NOS 2.438-2.443)	CDR-L2[23] (SEQ ID NOS 2.444-2.449)	CDR-L3[24] (SEQ ID NOS 2.450-2.455)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.456-2.461)
MAB16-IgG4	VH 1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGL TSYARK FQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO 19)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB17-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYIH (SEQ ID NO 61)	IINPSLG LTSYAR KFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 20)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB18-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGL TSYARKF QG (SEQ ID NO 44)	ARGGRTT WIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLG LTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 21)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB19-IgG4	VH 1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	VINPSM GATSYA QKFQG (SEQ ID NO 45)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSM GATSYAQKFQGRVTMTRDTSTLSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLD YWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 22)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB20-IgG4	VH 1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYAQ KFQG (SEQ ID NO 46)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLAS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 23)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB21-IgG4	VH 1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYTQ KFRG (SEQ ID NO 47)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGA TSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLA SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 24)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)

[19] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.

[20] De acordo com o sistema de numeração Kabat.

[21] De acordo com o sistema de numeração IMGT.

[22] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.

[23] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.

[24] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24BQ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:7 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRKFPGNKMEWMGFITYSGSTSY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLHSVTTDDTATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGP GTMVTVSS	2.462
vhCDR1 (SEQ ID NO:1 de WO2016028656)	SDYWG	2.463
vhCDR2 (SEQ ID NO:2 de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.464
vhCDR3 (SEQ ID NO:3 de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.465
Cadeia leve (SEQ ID NO:8 de WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQYYSGWTFGGGTKVELK	2.466
vlCDR1 (SEQ ID NO:4 de WO2016028656)	KASQSIHKNLA	2.467
vlCDR2 (SEQ ID NO:5 de WO2016028656)	YANSLQT	2.468
vlCDR3 (SEQ ID NO:6 de WO2016028656)	QQYYSGWT	2.469

Figura 24BR

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:9 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.470
vhCDR1 (WO2016028656)	DYWG	2.471
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.472
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.473

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:10 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	.2474
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.475
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.476
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.477

Figura 24BS

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:11 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.478
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.479
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.480
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.481

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:12 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.482
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.483
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.484
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.485

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 522/665

Figura 24BT

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:13 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.486
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.487
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.488
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.489

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:14 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2.490
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.491
vhCDR2 de WO2016028656)	GFITYSGSTSYNPSLKS	2.492
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.493

Figura 24BU

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:15 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.494
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.495
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.496
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.497

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:16 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.498
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.499
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.500
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.501

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 524/665

Figura 24BV

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:17 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.502
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.503
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.504
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.505

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:18 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.506
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.507
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.508
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.509

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 525/665

Figura 24BW

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:19 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.510
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.511
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.512
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.513

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:20 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.514
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.515
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.516
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.517

Figura 24BX

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:21 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.518
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.519
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.520
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.521

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:22 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.522
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.523
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.524
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.525

Figura 24BY

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:37 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSSAS	2.526
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.527
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.528
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.529

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:38 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.530
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.531
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.532
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.533

Figura 24BZ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:39 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.534
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.535
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.536
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.537

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:40 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKKLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.538
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.539
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.540
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.541

Figura 24CA: CHA.9.541.3

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.542
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.543
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.544
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.545
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.3.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.546
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.547
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.548
vlCDR2	DTSKLAS	2.549
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.550
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.3.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.551

Figura 24CB: CHA.9.541.4

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.552
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.553
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.554
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.555
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.4.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.556
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.557
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.558
vlCDR2	DTSKLAS	2.559
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.560
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.4.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.561

Figura 24CC CHA.9.541.5

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.562
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.563
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.564
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.565
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.566
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.567
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.568
vlCDR2	DTSKLAS	2.569
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.570
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.5.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.571

Figura 24CD: CHA.9.541.6

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.572
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.573
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.574
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.575
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.576
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.577
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.578
vlCDR2	DTSKLAS	2.579
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.580
Cadeia leve de comprimento total **(CHA.9.541.6.H4(S241P))**	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.581

Figura 24CE: CHA.9.541.7

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.582
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.583
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.584
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.585
HC de comprimento total (IgG4(S241P) **CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.586
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.587
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.588
vlCDR2	DTSKLAS	2.589
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.590
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.591

Figura 24CF: CHA.9.541.8

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2.592
vhCDR1	GYTITNYGMN	2.593
vhCDR2	WINTYTGEPT	2.594
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2.595
HC de comprimento total (IgG4(S241P); **CHA.9.541.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.596
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	2.597
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2.598
vlCDR2	DTSKLAS	2.599
vlCDR3	FQGSGYPLT	2.600
Cadeia leve de comprimento total (**CHA.9.541.8.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.601

Figura 24CG: CHA.9.547.10

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.602
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.603
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.604
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.605
HC de comprimento total para **CHA.9.547.10.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.606
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.607
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.608
vlCDR2	KASKSHT	2.609
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.610
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.10.H4 (S241P)**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.611

Figura 24CH: CHA.9.547.11

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.612
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.613
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.614
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.615
HC de comprimento total para **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.616
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.617
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.618
vlCDR2	KASKSHT	2.619
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.620
Cadeia leve de comprimento total Para **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.621

Figura 24CI: CHA.9.547.12

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.622
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.623
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.624
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.625
HC de comprimento total Para **CHA.9.547.12.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.626
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.627
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.628
vlCDR2	KASKSHT	2.629
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.630
Cadeia leve de comprimento total para **CHA.9.547.12.H4 (S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.631

Figura 24CJ: CHA.9.547.13

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	2.632
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2.633
vhCDR2	TISGGGTNTY	2.634
vhCDR3	WLLSYYAMDY	2.635
HC de comprimento total para CHA.9.547.13.H4 (S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2.636
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2.637
vlCDR1	RASQNINVWLS	2.638
vlCDR2	KASKSHT	2.639
vlCDR3	QQGQSYPYT	2.640
Cadeia leve de comprimento total para CHA.9.547.13.H4 (S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2.641

Figura 24CK: CHA.9.543

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWLGLIFPYNGGTSYNQNFKGKATLTVDTSSSTAY MELLSLTSVDSAVYYCARGVRFALDYWGQGTSVSVSS	2.642
vhCDR1	GYSFTGYTMN	2.643
vhCDR2	LIFPYNGGTS	2.644
vhCDR3	GVRFALDY	2.645
HC de comprimento total para **CHA.9.543.H4(S241P))**	Hibridoma de camundongo, Sequência não disponível	
Domínio leve variável (vl)	DVVMTQTPLSLPVSFGDQVSISCRSSQSLANSYGNTYLSWYLHKPGQSPQLLIYEISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLNISTIKP EDLGMYYCLQGTHQPWTFGGGTKLEIK	2.646
vlCDR1	RSSQSLANSYGNTYLS	2.647
vlCDR2	EISNRFS	2.648
vlCDR3	LQGTHQPWT	2.649
Cadeia leve de comprimento total para **CHA.9.543.H4(S241P))**	Hibridoma de camundongo, Sequência não disponível	

Figura 24CL: IgG1 de camundongo BM26 (BM26-M1) (WO2016/028656A1, Clone 31C6)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	2.650
vhCDR1	GYTFSSYV	2.651
vhCDR2	IDPYNDGA	2.652
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	2.653
HC de comprimento total	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	2.654
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	2.655
vlCDR1	EHIYSY	2.656
vlCDR2	NAK	2.657
vlCDR3	QHHFGSPLT	2.658
Cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	2.659

Figura 24CM: IgG1 de camundongo BM29 (BM29-M1) (US2016/0176963A1, Clone 22G2)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS	2.660
vhCDR1	GGSVSSGIYY	2.661
vhCDR2	IYYSGST	2.662
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDV	2.663
HC de comprimento total	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNS AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	2.664
Domínio leve variável (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	2.665
vlCDR1	QSVSSY	2.666
vlCDR2	DAS	2.667
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	2.668
Cadeia leve de comprimento total	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	2.669

Figura 24CN

De US20170281764 (JN Bioscieces)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:10 de US2017281764)	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISSGSS SIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTSVTVSS	2.670
vhCDR1 (SEQ ID NO:11 de US2017281764)	NFGMH	2.671
vhCDR2 (SEQ ID NO:12 de US2017281764)	FISSGSSSIYYADTVKG	2.672
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 de US2017281764)	MRLDYYAMDY	2.673
Cadeia leve (SEQ ID NO:14 de US2017281764)	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK	2.674
vlCDR1 (SEQ ID NO:15 de US2017281764)	RASKSISKYLA	2.675
vlCDR2 (SEQ ID NO:16 de US2017281764)	SGSTLQS	2.676
vlCDR3 (SEQ ID NO:17 de US2017281764)	QQHNEYPWT	2.677

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 543/665

Figura 24CO

De US20170281764 (JN Bioscieces)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:18 de US2017281764)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNG GTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWG QGTSVTVSS	2.678
vhCDR1 (SEQ ID NO:19 de US2017281764)	EYTMH	2.679
vhCDR2 (SEQ ID NO:20 de US2017281764)	GINPNNGGTSYNQKFKG	2.680
vhCDR3 (SEQ ID NO:21 de US2017281764)	PGWYNYAMDY	2.681
Cadeia leve (SEQ ID NO:22 de US2017281764)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYT GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYHCQQHYITPWTFGGGTKLEIK	2.682
vlCDR1 (SEQ ID NO:23 de US2017281764)	KASQGVSTAVA	2.683
vlCDR2 (SEQ ID NO:24 de US2017281764)	SASYRYT	2.684
vlCDR3 (SEQ ID NO:25 de US2017281764)	QQHYITPWT	2.685

Figura 24CP

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:26 de US2017281764)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISDGGY NTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAIYYCARQILLRYYFDYWGQGT TLTVSS	2.686
vhCDR1 (SEQ ID NO:27 de US2017281764)	DYDMS	2.687
vhCDR2 (SEQ ID NO:28 de US2017281764)	YISDGGYNTYYPDTVKG	2.688
vhCDR3 (SEQ ID NO:29 de US2017281764)	QILLRYYFDY	2.689
Cadeia leve (SEQ ID NO:30 de US2017281764)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYHSYPWTFGGGTKLEIK	2.690
vlCDR1 (SEQ ID NO:31 de US2017281764)	KSSQSLLYSSNQKNYLA	2.691
vlCDR2 (SEQ ID NO:32 de US2017281764)	WASTRES	2.692
vlCDR3 (SEQ ID NO:33 de US2017281764)	QQYHSYPWT	2.693

Figura 24CQ

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:35 de US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSS IYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTMVTVSS	2.694
Cadeia leve (SEQ ID NO:37 de US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	2.695

De US20170281764 (JN Biosciences)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:34 de US2017281764)	MDSRLNLVFLVLILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWV RQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS	2.696
Cadeia leve (SEQ ID NO:36 de US2017281764)	MRFQVQVLGLLLLWISGAQCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQ QKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYP WTFGGGTKVEIK	2.697

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 546/665

Figura 24CR

De WO2015009856 (GENENTECH, INC. e F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; consulte também, WO2016011264)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:15 de WO2015009856)	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVF YADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVT VSS	2.698
vhCDR1 (SEQ ID NO:4 de WO2015009856)	GFTFSSFTMH	2.699
vhCDR2 (SEQ ID NO:5 de WO2015009856)	FIRSGSGIVFYADAVRG	2.700
vhCDR3 (SEQ ID NO:6 de WO2015009856)	RPLGHNTFDS	2.701
Cadeia leve (SEQ ID NO:13 de WO2015009856)	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASI RFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR	2.702
vlCDR1 (SEQ ID NO:1 de WO2015009856)	KSSQSLYYSGVKENLLA	2.703
vlCDR2 (SEQ ID NO:2 de WO2015009856)	ASIRFT	2.704
vlCDR3 (SEQ ID NO:3 de WO2015009856)	QQGINNPLT	2.705

Figura 24CS

De WO2015009856 (GENENTECH, INC. e F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; consulte também, WO2016011264)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:16 de WO2015009856)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRGFYAMDYWGQGTSVT VSS	2.706
vhCDR1 (SEQ ID NO:10 de WO2015009856)	GYSFTGHLMN	2.707
vhCDR2 (SEQ ID NO:11 de WO2015009856)	LIIPYNGGTSYNQKFKG	2.708
vhCDR3 (SEQ ID NO:12 de WO2015009856)	GLRGFYAMDY	2.709
Cadeia leve (SEQ ID NO:14 de WO2015009856)	DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISCRSSQSLVNSYGNTFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK	2.710
vlCDR1 (SEQ ID NO:7 de WO2015009856)	RSSQSLVNSYGNTFLS	2.711
vlCDR2 (SEQ ID NO:8 de WO2015009856)	GISNRFS	2.712
vlCDR3 (SEQ ID NO:9 de WO2015009856)	LQGTHQPPT	2.713

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 548/665

Figura 24CT

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[25] (SEQ ID NOS 2.714-2.718)	CDR-H2[26] (SEQ ID NOS 2.719-2.723)	CDR-H3[27](SEQ ID NOS 2.724-2.728)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.729-2.733)	VL GL	CDR-L1[28] (SEQ ID NOS 2.734-2.738)	CDR-L2[29] (SEQ ID NOS 2.739-2.743)	CDR-L3[30] (SEQ ID NOS 2.744-2.748)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.749-2.753)
MAB1-IgG4	VH 4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB2-IgG4	VH 4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB3-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQIDO:67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB4-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG(SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 7)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MARS-IgG4	VH 4-39	GSISSTSHYWG(SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKG (SEQ ID NO 38)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 8)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)

[25] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[26] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[27] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[28] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[29] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[30] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 549/665

Figura 24CU

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[31] (SEQ ID NOS 2.754-2.758)	CDR-H2[32] (SEQ ID NOS 2.759-2.763)	CDR-H3[33] (SEQ ID NOS 2.764-2.768)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.769-2.773)	VL GL	CDR-L1[34] (SEQ ID NOS 2.774-2.778)	CDR-L2[35] (SEQ ID NOS 2.779-2.783)	CDR-L3[36] (SEQ ID NOS 2.784-2.788)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.789-2.793)
MAB6-IgG4	VH 4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO 51)	SIYYSGGTYYNPSLKS (SEQ ID NO 39)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 9)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB7-IgG4	VH 4-31	GSIESGVYYWG (SEQ ID NO 52)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 10)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB8-IgG4	VH 4-39	GSIASGSYYWG (SEQ ID NO 53)	SIYYSGQTYYNPSLKS (SEQ ID NO 41)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 11)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB9-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 12)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB10-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)

[31] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[32] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[33] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[34] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[35] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[36] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24CV

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

	Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs										
Ab	VH GL	CDR-H1[37] (SEQ ID NOS 2.794-2.798)	CDR-H2[38] (SEQ ID NOS 2.799-2.803)	CDR-H3[39] (SEQ ID NOS 2.804-2.808)	Proteina VH (SEQ ID NOS 2.809-2.813)	VL GL	CDR-L1[40] (SEQ ID NOS 2.814-2.818)	CDR-L2[41] (SEQ ID NOS 2.819-2.823)	CDR-L3[42] (SEQ ID NOS 2.824-2.828)	Proteina VL (SEQ ID NOS 2.829-2.833)
MAB11-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 14)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB12-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG(SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 15)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB13-IgG4	VH 1-46	YTFGNYYMH (SEQ ID NO 58)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 16)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATISVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB14-IgG4	VH 1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 17)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB15-IgG4	VH 1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 18)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)

[37] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[38] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[39] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[40] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[41] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[42] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24CW

De US 9713641 (Tabela 5, reproduzida no presente documento; SEQ ID NOs: são de US 9713641)

Sequências e germlines (GL) de TIGIT ABPs

Ab	VH GL	CDR-H1[43] (SEQ ID NOS 2.834-2.839)	CDR-H2[44] (SEQ ID NOS 2.840-2.845)	CDR-H3[45] (SEQ ID NOS 2.846-2.851)	Proteína VH (SEQ ID NOS 2.852-2.857)	VL GL	CDR-L1[46] (SEQ ID NOS 2.858-2.863)	CDR-L2[47] (SEQ ID NOS 2.864-2.869)	CDR-L3[48] (SEQ ID NOS 2.870-2.875)	Proteína VL (SEQ ID NOS 2.876-2.881)
MAB16-IgG4	VH 1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGL TSYARK FQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO 19)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB17-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYIH (SEQ ID NO 61)	IINPSLG LTSYAR KFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 20)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB18-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGL TSYARKF QG (SEQ ID NO 44)	ARGGRTT WIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLG LTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 21)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB19-IgG4	VH 1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	VINPSM GATSYA QKFQG (SEQ ID NO 45)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSM GATSYAQKFQGRVTMTRDTSTLSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLD YWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 22)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB20-IgG4	VH 1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYAQ KFQG (SEQ ID NO 46)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLAS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 23)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB21-IgG4	VH 1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYTQ KFRG (SEQ ID NO 47)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGA TSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLA SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 24)	V K 3-1 5	RASQSV SSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)

[43] Inclui CDR-H1 como definido por ambos os sistemas de numeração Chothia e Kabat, inclusive dos limites de ambos os sistemas de numeração.
[44] De acordo com o sistema de numeração Kabat.
[45] De acordo com o sistema de numeração IMGT.
[46] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[47] De acordo com os sistemas de numeração Kabat e Chothia.
[48] De acordo com os sistemas de numeração Kabat, Chothia e IMGT.

Figura 24CX

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:7 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRKFPGNKMEWMGFITYSGSTSY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLHSVTTDDTATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGP GTMVTVSS	2.882
vhCDR1 (SEQ ID NO:1 de WO2016028656)	SDYWG	2.883
vhCDR2 (SEQ ID NO:2 de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.884
vhCDR3 (SEQ ID NO:3 de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.885
Cadeia leve (SEQ ID NO:8 de WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQYYSGWTFGGGTKVELK	2.886
vlCDR1 (SEQ ID NO:4 de WO2016028656)	KASQSIHKNLA	2.887
vlCDR2 (SEQ ID NO:5 de WO2016028656)	YANSLQT	2.888
vlCDR3 (SEQ ID NO:6 de WO2016028656)	QQYYSGWT	2.889

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 553/665

Figura 24CY

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:9 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.890
vhCDR1 (WO2016028656)	DYWG	2.891
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.892
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.893

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:10 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.894
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.895
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.896
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.897

Figura 24CZ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:11 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.898
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.899
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.900
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.901

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:12 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.902
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.903
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.904
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.905

Figura 24DA

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:13 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.906
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.907
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.908
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.909

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:14 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2.910
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.911
vhCDR2 de WO2016028656)	GFITYSGSTSYNPSLKS	2.912
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.913

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 556/665

Figura 24DB

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:15 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.914
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.915
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.916
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.917

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:16 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.918
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.919
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.920
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.921

Figura 24DC

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:17 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.922
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.923
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.924
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.925

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:18 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.926
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.927
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.928
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.929

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 558/665

Figura 24DD

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:19 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.930
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.931
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.932
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.933

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:20 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	2.934
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.935
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.936
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.937

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 559/665

Figura 24DE

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:21 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.938
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.939
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.940
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.941

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:22 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.942
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.943
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.944
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.945

Figura 24DF

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:37 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSSAS	2.946
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.947
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.948
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.949

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:38 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.950
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.951
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.952
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.953

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 561/665

Figura 24DG

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:39 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.954
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.955
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.956
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.957

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:40 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKKLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.958
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.959
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.960
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.961

Figura 24DH

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:41 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.962
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.963
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.964
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.965

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:42 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.966
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.967
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.968
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.969

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 563/665

Figura 24DI

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:43 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQFPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTADDTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.970
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.971
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.972
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.973

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:44 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.974
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.975
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.976
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.977

Figura 24DJ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:45 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.978
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.979
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.980
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.981

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:46 de WO2016028656)	EVQLQQSGAGLLKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.982
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.983
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.984
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.985

Figura 24DK

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:47 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPPGTLSLTCSVTGSSIASDYWGWVRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2.986
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.987
vhCDR2 (de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.988
vhCDR3 (de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.989

Figura 24DL

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:23 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2.990
vhCDR1 (SEQ ID NO: de WO2016028656)	SDYWG	2.991
vhCDR2 (SEQ ID NO: de WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.992
vhCDR3 (SEQ ID NO: de WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.993

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 567/665

Figura 24DM
De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:24 de WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2.994
vhCDR1 (de WO2016028656)	SDYWG	2.995
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2.996
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2.997

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:25 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	2.998
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	2.999
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.000
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.001

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 568/665

Figura 24DN

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:26 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.002
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.003
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.004
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.005

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:27 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.006
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.007
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.008
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.009

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 569/665

Figura 24DO

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:28 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.010
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.011
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.012
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.013

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:29 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.014
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.015
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.016
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.017

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 570/665

Figura 24DP

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	sequências	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:30 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.018
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.019
vlCDR2 (de WO2016028656)	YANSLQT	3.020
vlCDR3 (de WO2016028656)	QQYYSGWT	3.021

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:48 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.022
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.023
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3.024
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3.025

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 571/665

Figura 24DQ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:49 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.026
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.027
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3.028
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3.029

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:50 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.030
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.031
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3.032
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3.033

Figura 24DR

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:51 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.034
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.035
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3.036
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3.037

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:52 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3.038
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3.039
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3.040
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3.041

Figura 24DS

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:63 de WO2016028656)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISNSGSAS YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVT VSS	3.042
vhCDR1 (de WO2016028656)	GYSITSDYAWN	3.043
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	3.044
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	3.045

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 574/665

Figura 24DT

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:62 de WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	3.046
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQGVSTTVA	3.047
vlCDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	3.048
vlCDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	3.049
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YASNLQT	3.050
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YASSLQT	3.051
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YASTLQT	3.052
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YATTLQT	3.053
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YASYLQT	3.054
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YANQLQT	3.055
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YAGSLQT	3.056
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YASQLQT	3.057
variante de vlCDR2 (WO2016028656)	YADSLQT	3.058

Figura 24DU

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:62 de WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	3.059
vlCDR1 (de WO2016028656)	KASQGVSTTVA	3.060
vlCDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	3.061
vlCDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	3.062
variante de vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGFT	3.063
variante de vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGYT	3.064
variante de vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGIT	3.065
variante de vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGVT	3.066
variante de vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGLT	3.067

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 576/665

Figura 24DV

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:63 de WO2016028656)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISNSGSAS YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVT VSS	3.068
vhCDR1 (de WO2016028656)	GYSITSDYAWN	3.069
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	3.070
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	3.071
variante de vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTFEGYFDF	3.072
variante de vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTYEGYFDF	3.073
variante de vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTIEGYFDF	3.074
variante de vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTVEGYFDF	3.075
variante de vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTLEGYFDF	3.076

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 577/665

Figura 24DW

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:94 de WO2016028656)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEK FKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	3.077
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.078
vhCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDGAKYNEKFK	3.079
vhCDR3 (WO2016028656)	GPYGWYFDV	3.080
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNrGAKYNEKFG	3.081
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNlGAKYNEKFG	3.082
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNkGAKYNEKFG	3.083
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNfGAKYNEKFG	3.084
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNsGAKYNEKFG	3.085
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNyGAKYNEKFG	3.086
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNvGAKYNEKFG	3.087
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDrAKYNEKFKG	3.088
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDnAKYNEKFKG	3.089
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDqAKYNEKFKG	3.090
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDeAKYNEKFKG	3.091
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDlAKYNEKFKG	3.092
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDkAKYNEKFKG	3.093
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDsAKYNEKFKG	3.094
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDyAKYNEKFKG	3.095
variante de vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDvAKYNEKFKG	3.096

Figura 24DX

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:94 de WO2016028656)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSG SGTQFSLKINSLQPEDFGTYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	3.097
vlCDR1 (de WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3.098
vlCDR2 (WO2016028656)	NAKTLAE	3.099
vlCDR3 (WO2016028656)	QHHFGSPLT	3.100
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	AAKTLAE	3.101
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	YAKTLAE	3.102
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	WAKTLAE	3.103
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	SAKTLAE	3.104
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	TAKTLAE	3.105
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	IAKTLAE	3.106
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	VAKTLAE	3.107
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	NNKTLAE	3.108
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	NIKTLAE	3.109
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	NLLTLAE	3.110
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	NTKTLAE	3.111
variante de vLCDR2 (WO2016028656)	NVKTLAE	3.112

Figura 24DY

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:124 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.113
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMHW	3.114
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	3.115
vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.116

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:125 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.117
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.118
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	3.119
vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.120

Figura 24DZ

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:126 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.121
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.122
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQ	3.123
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.124

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:127 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.125
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.126
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	3.127
vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.128

Figura 24EA

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:128 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYA QKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.129
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.130
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	3.131
vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.132

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:129 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.133
vhCDR1 (de WO2016028656)	SYVMH	3.134
vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	3.135
vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3.136

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 582/665

Figura 24EB

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:130 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3.137
vlCDR1 (de WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3.138
vlCDR2 (de WO2016028656)	NAKTLAE	3.139
vlCDR3 (de WO2016028656)	QHHFGSPLT	3.140

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:131 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3.141
vlCDR1 (de WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3.142
vlCDR2 (de WO2016028656)	NAKTLAE	3.143
vlCDR3 (de WO2016028656)	QHHFGSPLT	3.144

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 583/665

Figura 24EC

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:132 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3.145
vlCDR1 (de WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3.146
vlCDR2 (de WO2016028656)	NAKTLAE	3.147
vlCDR3 (de WO2016028656)	QHHFGSPLT	3.148

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia leve (SEQ ID NO:133 de WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTQFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3.149
vlCDR1 (de WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3.150
vlCDR2 (de WO2016028656)	NAKTLAE	3.151
vlCDR3 (de WO2016028656)	QHHFGSPLT	3.152

Figura 24ED

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:129 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAK YAQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.153
variante de vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQG	3.154
variante de vhCDR2 (de WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQG	3.155

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:129 de WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYAQ KFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3.156
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGAYFDV	3.157
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGDYFDV	3.158
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGEYFDV	3.159
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGFYFDV	3.160
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGGYFDV	3.161
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGIYFDV	3.162
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGKYFDV	3.163
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGNYFDV	3.164
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGQYFDV	3.165
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGRYFDV	3.166
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGSYFDV	3.167
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGTYFDV	3.168
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGVYFDV	3.169
variante de vhCDR3 (de WO2016028656)	GGPYGYYFDV	3.170

Figura 24EE

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
VH 18G10 (SEQ ID NO:136 de WO2016028656)	QVQLMESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFPLTSYTVHWVRQPPGKGLEWIGAIWSSGSTDYNSA LKSRLNINRDSSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYFCTKSGWAFFDYWGQGVMVTVSS	3.171
VL 18G10 (SEQ ID NO:137 de WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCIASQNIYKSLAWYQLKLGEAPKLLIYNANSLQAGIPSRFSG SGSGTDFALTISGLQPEDVATYFCQQYSGGYTFGAGTKLELK	3.172

De WO2016028656 (Tabela 4, reproduzida no presente documento)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
VH 11A11 (SEQ ID NO:138 de WO2016028656)	EVQLVESGGDLVQPGRSLKISCVASGFTFSDYYMAWVRLAPQKGLEWVASISYEGSRTHYGD SVRGRFIISRDNPKNILYLQMNSLGSEDTATYFCARHTGTLDWLVYWGQGTLVIVSS	3.173
VL 11A11 (SEQ ID NO:139 de WO2016028656)	NIVMAQSPKSMSISAGDRVTMNCKASQNVDNNIAWYQQKPGQSPKLLIFYASNRYSGVPDR FTGGGYGTDFTLTIKSVQAEDAAFYYCQRIYNFPTFGSGTKLEIK	3.174

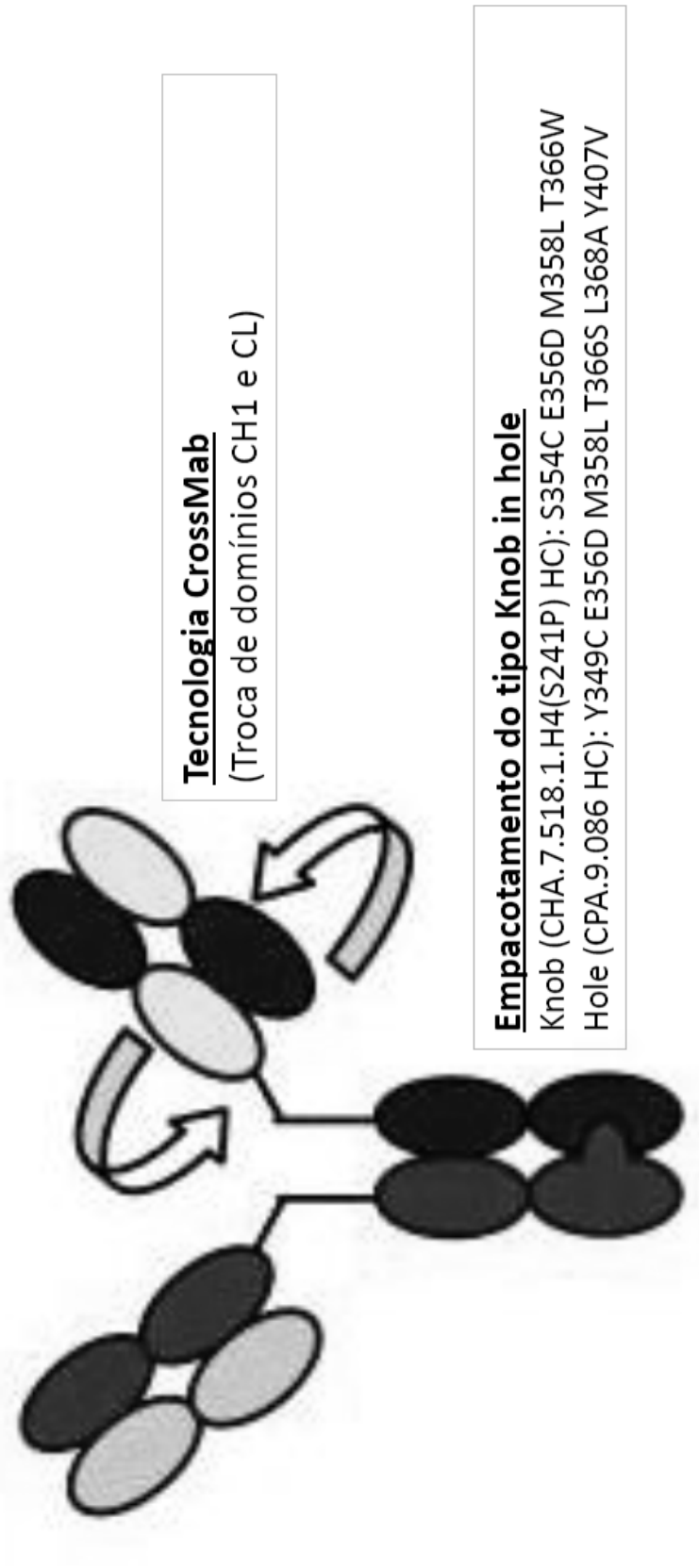

Tecnologia CrossMab
(Troca de domínios CH1 e CL)
Empacotamento do tipo Knob in hole
Knob (CHA.7.518.1.H4(S241P) HC): S354C E356D M358L T366W
Hole (CPA.9.086 HC): Y349C E356D M358L T366S L368A Y407V

Figura 25

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 587/665

Figura 26A

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W (SEQ ID NO: 3.175)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNA
*MDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**Q**D**E**L**TKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Ckappa (SEQ ID NO: 3.176)

*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK*RTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CPA.9.086 HC Clambda Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V (SEQ ID NO: 3.177)

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
*DVWGQGTTVTVSS*ASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSQ**D**E**L**TKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

CPA.9.086 LC CH1 (SEQ ID NO: 3.178)

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAV
*L*SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

Figura 26B

Sequência de Anticorpos para PVRIG (definição de CDR de IMGT negrito e sublinhado)

CHA7.518.4 HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYN**INWVRQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC**AREDKTAR**
NAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3.179)

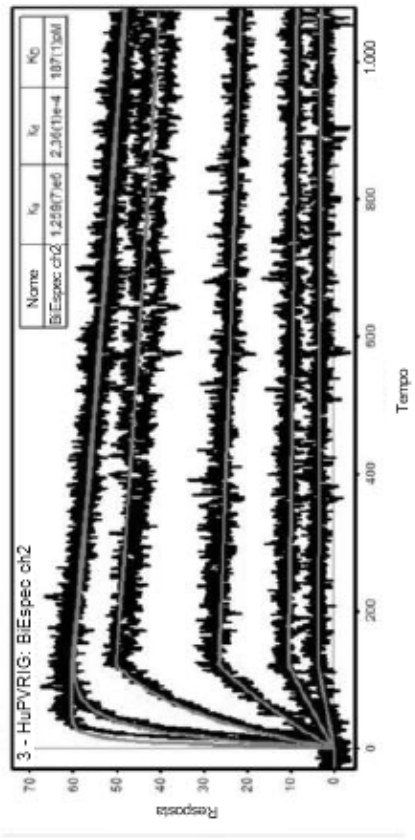
Sequência de Anticorpos para PVRIG (definição de CDR de IMGT negrito e sublinhado)

CHA7.518.4 LC

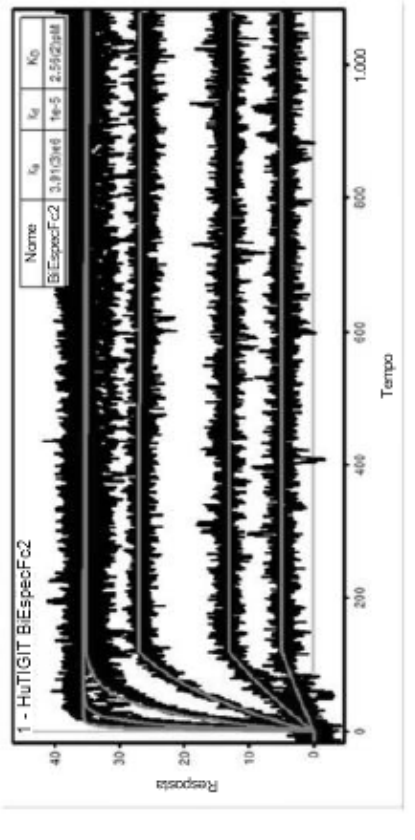
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVS**ENIYDV**LAWYQQKPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QHFWGTPYT**FGQGTKL
EIK (SEQ ID NO: 3.180)

Figura 27

K_D (PVRIG) = 187 pM



K_D (TIGIT) = 2,6 pM (fora de faixa mantida constante)



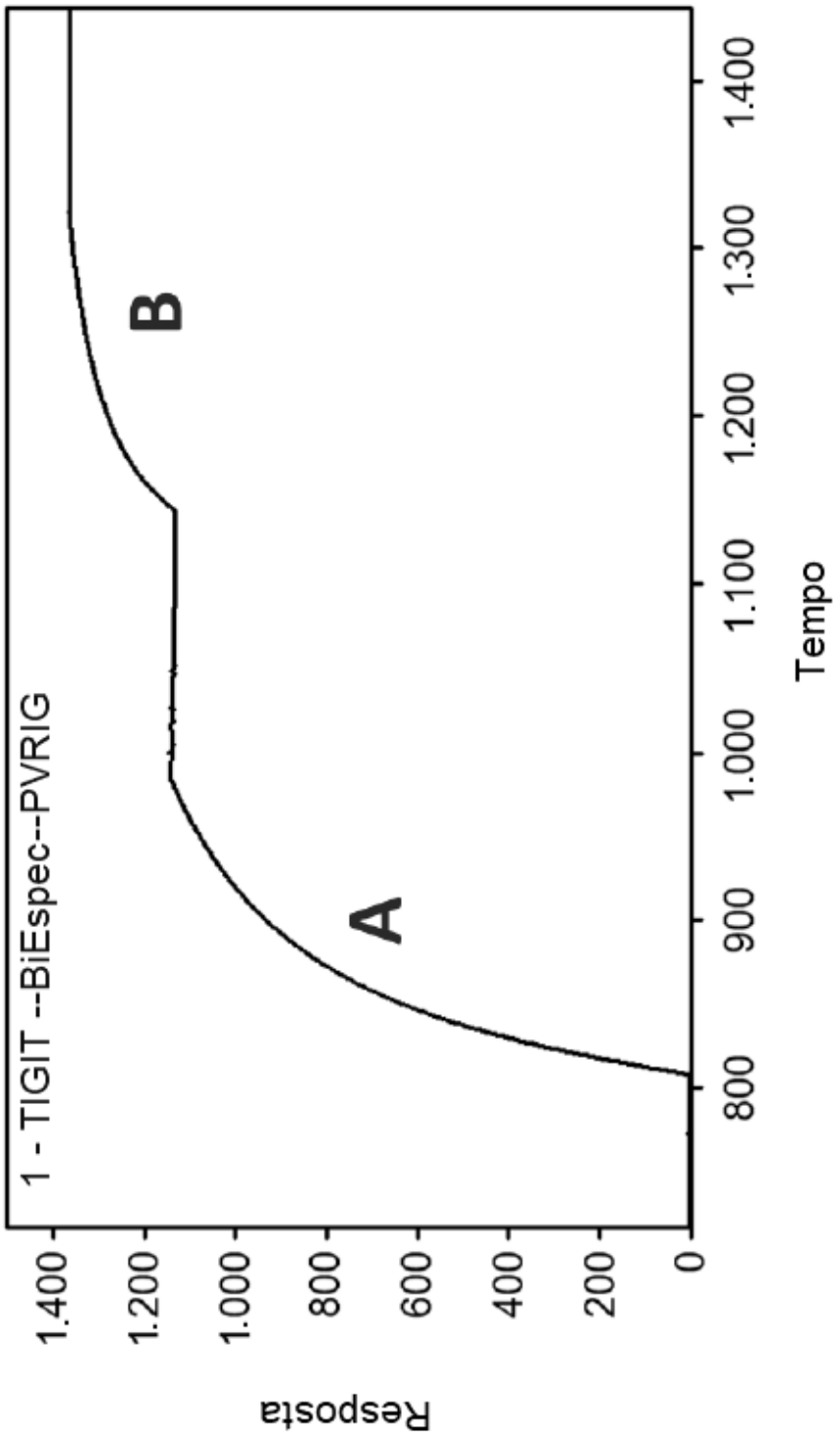
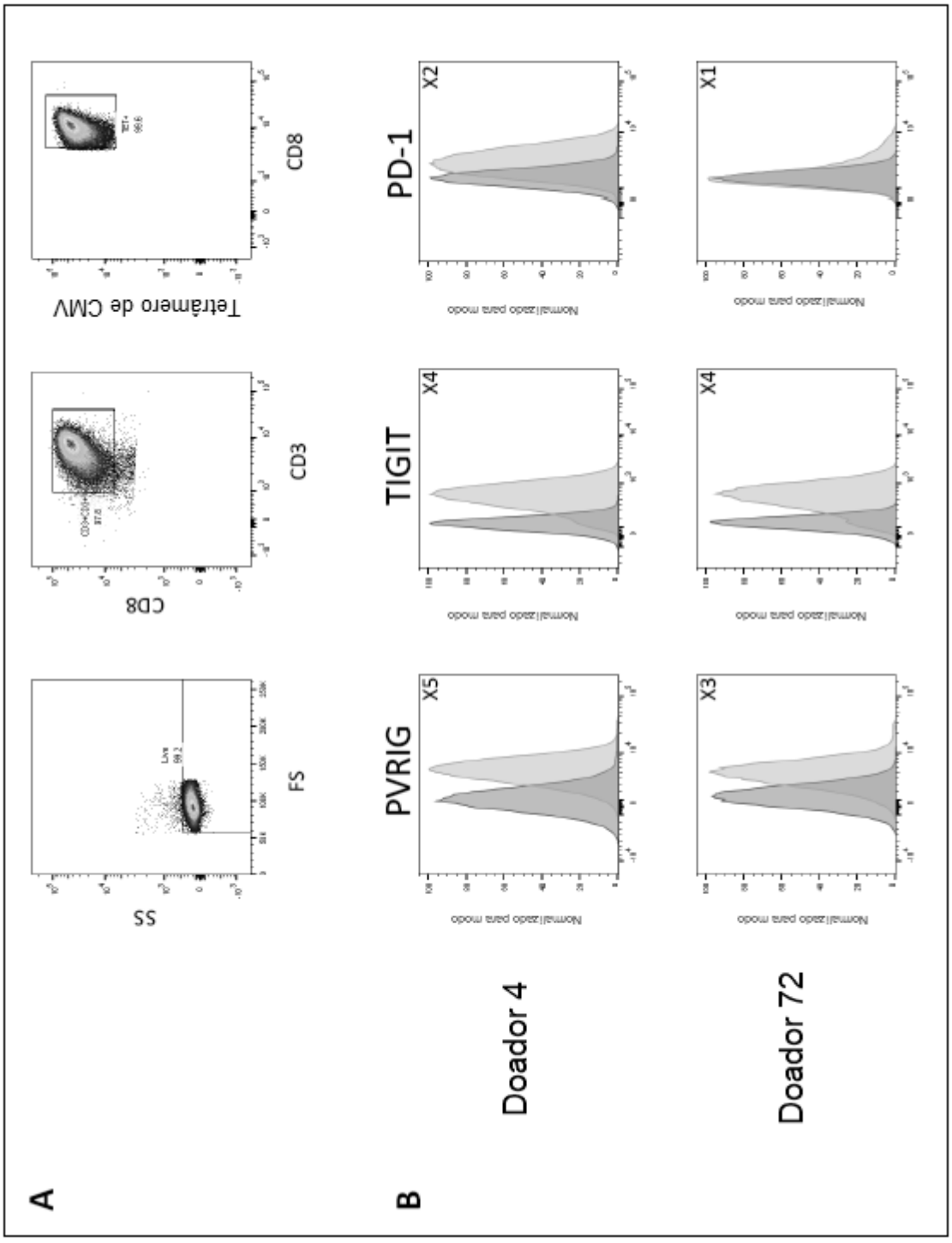

1 - TIGIT --BiEspec--PVRIG
A
B
Resposta
Tempo
0
200
400
600
800
1.000
1.200
1.400
800
900
1.000
1.100
1.200
1.300
1.400

Figura 28

Figura 29


A
SS
FS
CD8
CD3
Tetrâmero de CMV
CD8
B
PD-1
TIGIT
PVRIG
Doador 4
Doador 72
X1
X2
X3
X4
X5
Normalizado para modo

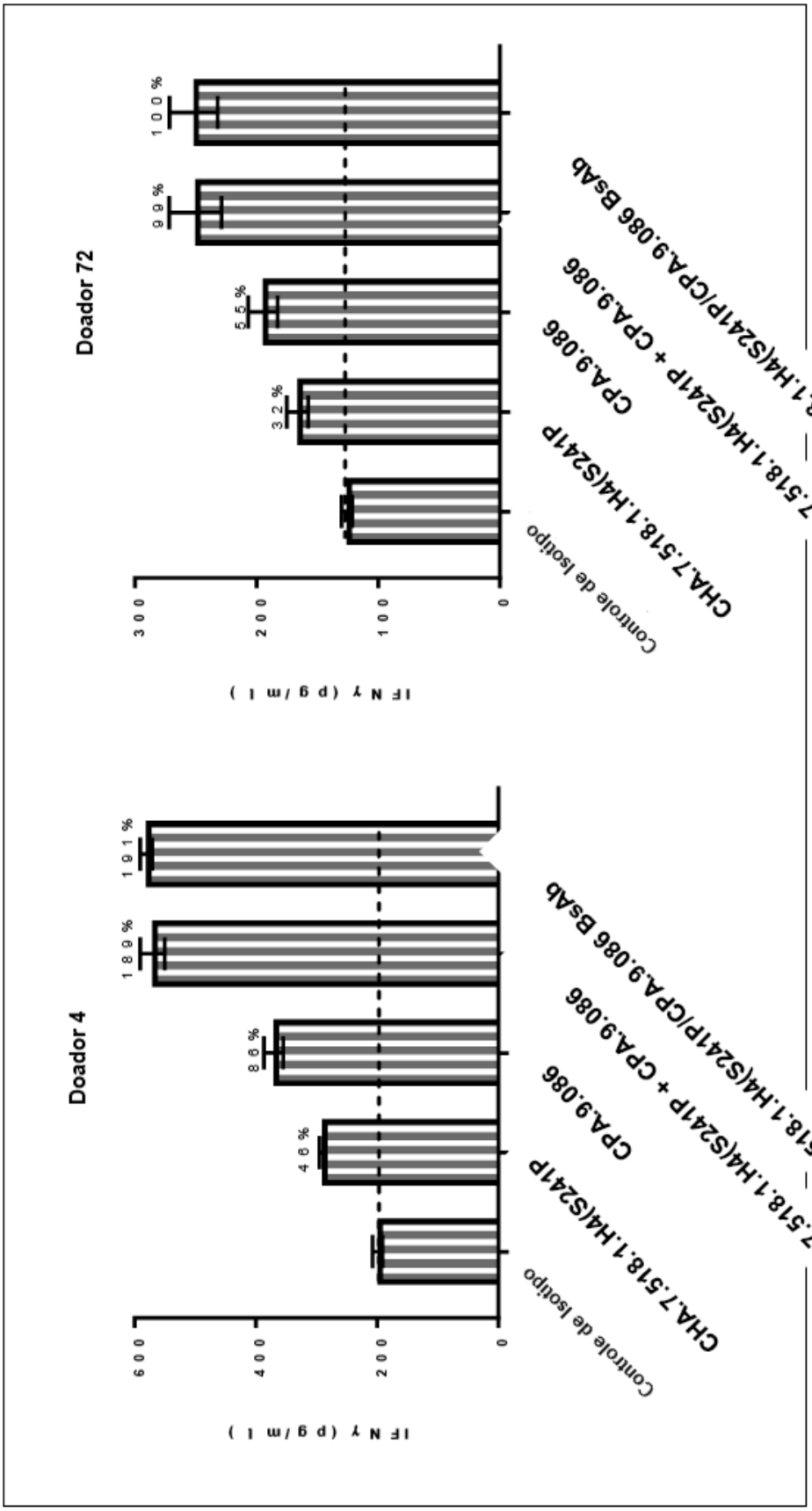

Doador 72
IFNγ (pg/ml)
300
200
100
0
100%
99%
55%
32%
Controle de isotipo
CHA.7.518.1.H4(S241P
CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P + CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P/CPA.9.086 BSAb
Doador 4
IFNγ (pg/ml)
600
400
200
0
191%
189%
86%
46%
Controle de isotipo
CHA.7.518.1.H4(S241P
CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P + CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P/CPA.9.086 BSAb

Figura 30

Figura 31A

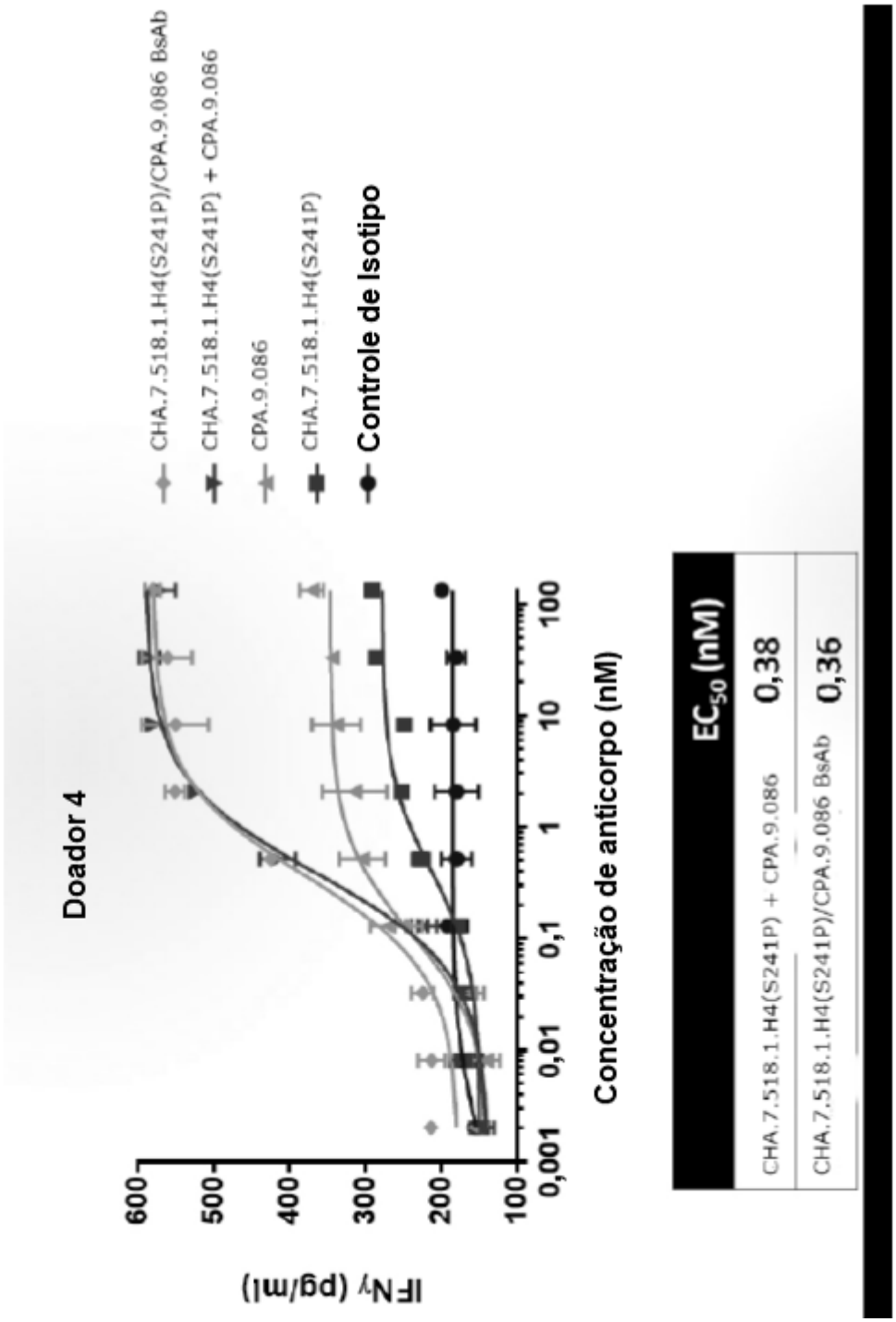

Doador 4
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 BsAb
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086
CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P)
Controle de Isotipo
IFNγ (pg/ml)
600
500
400
300
200
100
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Concentração de anticorpo (nM)
EC50 (nM)
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086 0,38
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 BsAb 0,36

Figura 31B

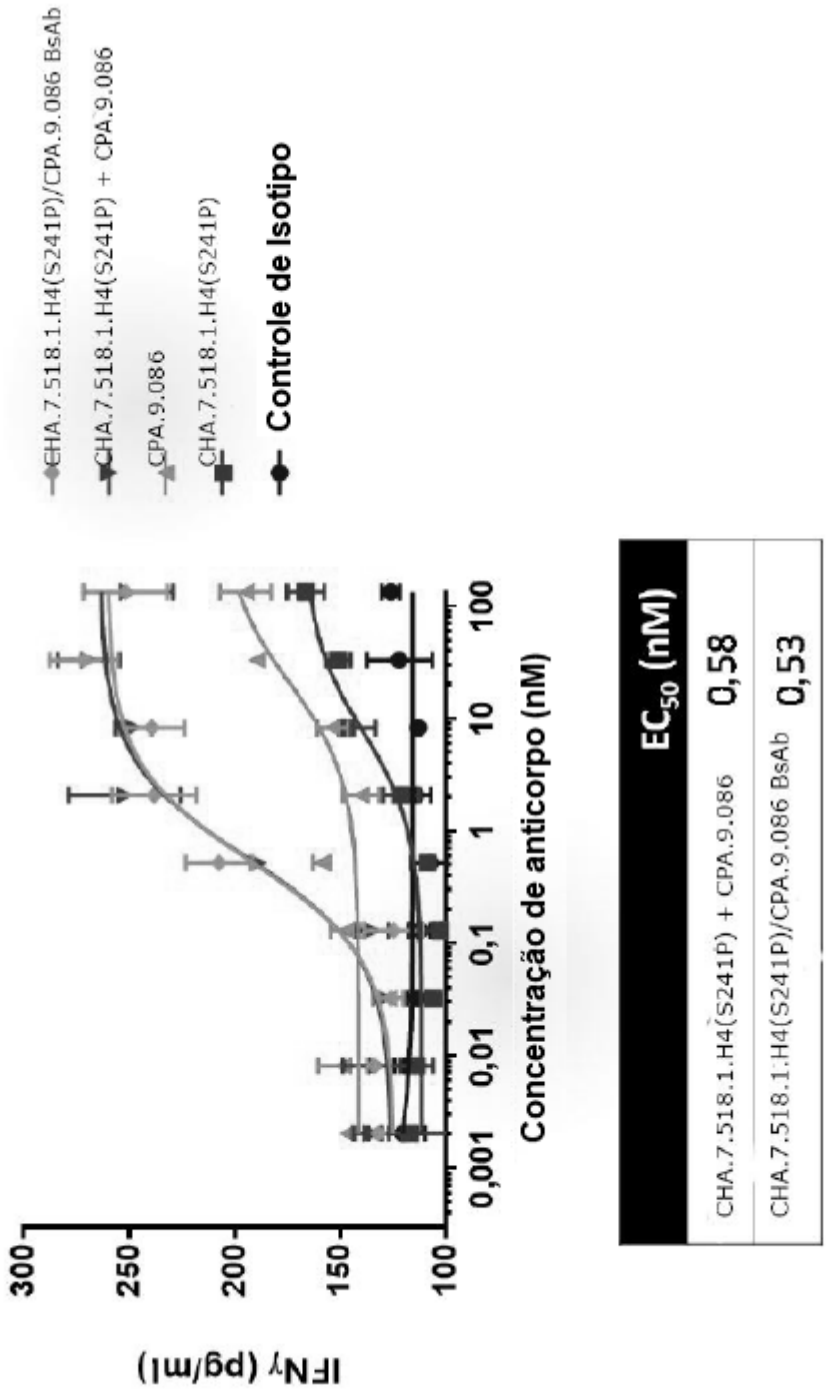

Doador 72
IFNγ (pg/ml)
300
250
200
150
100
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Concentração de anticorpo (nM)
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 BsAb
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086
CPA.9.086
CHA.7.518.1.H4(S241P)
Controle de Isotipo
EC50 (nM)
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086 0,58
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 BsAb 0,53

Figura 32

Heterodimerização de Fc

Estratégia	Domínio 1 de CH3	Domínio 2 de CH3	Ligação de dissulfeto em CH3
Empacotamento knobs-into-holes (Y-T)	T366Y	Y407T	não
Empacotamento knobs-into-holes (CX-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	sim
HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	
ZW1 (VYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	não
Pares de carga de CH3 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	não
Dobradiça de IgG1/Pares de carga de CH3 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	não
Dobradiça de IgG2/Pares de carga de CH3 (EEE-RRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	não
EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	não
EW-RVT$_{S-S}$	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	sim
Biclônico	366K (+351K)	351D or E or D at 349, 368, 349, or 349 + 355	não
Duocorpo (L-R)	F405L	K409R	não
corpo de SEED	Quimera de IgG/A	Quimera de IgG/A	não
BEAT	Resíduos de interface de TCRα	Resíduos de interface de TCRβ	não
7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	não
20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	não

Figura 33

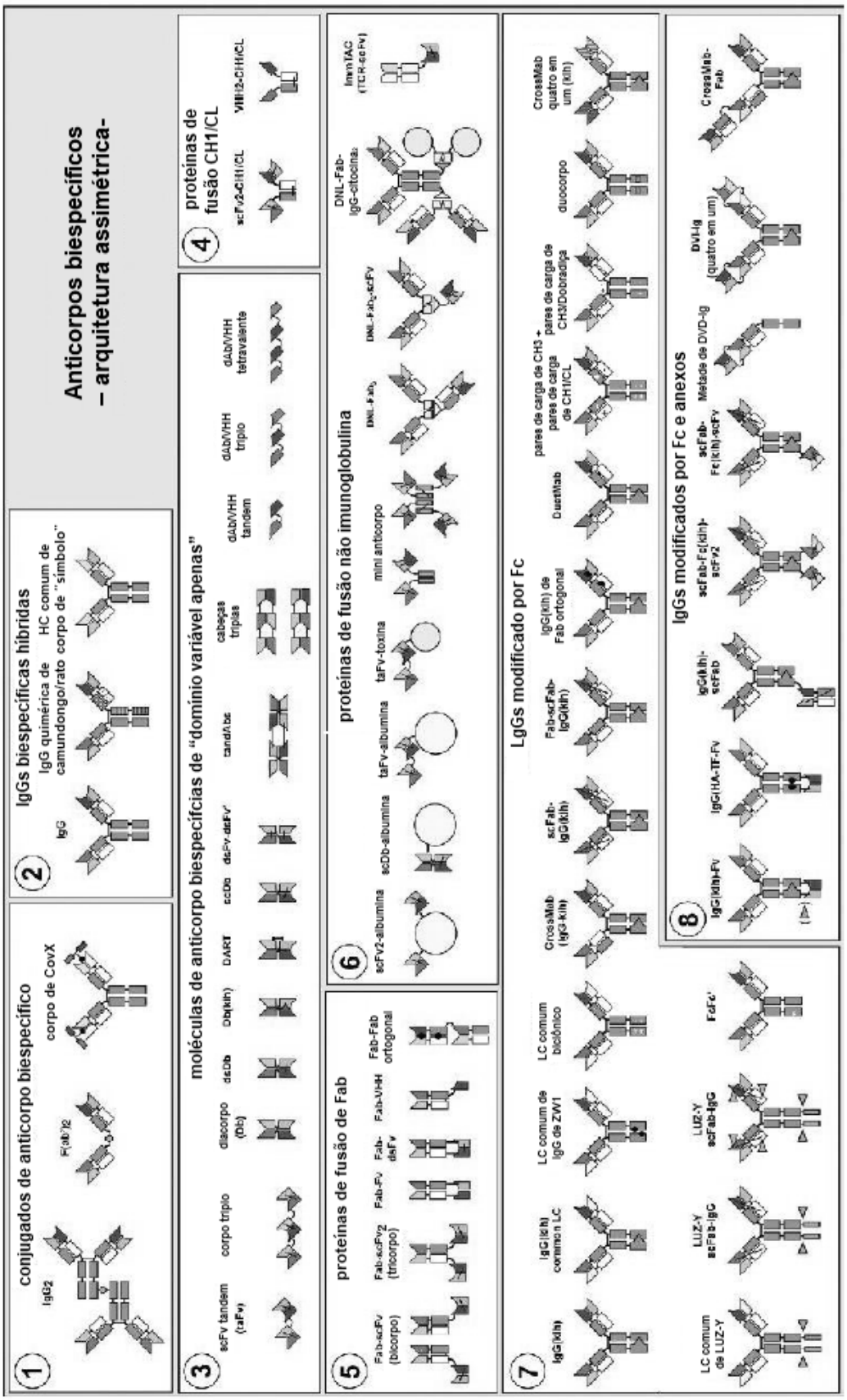
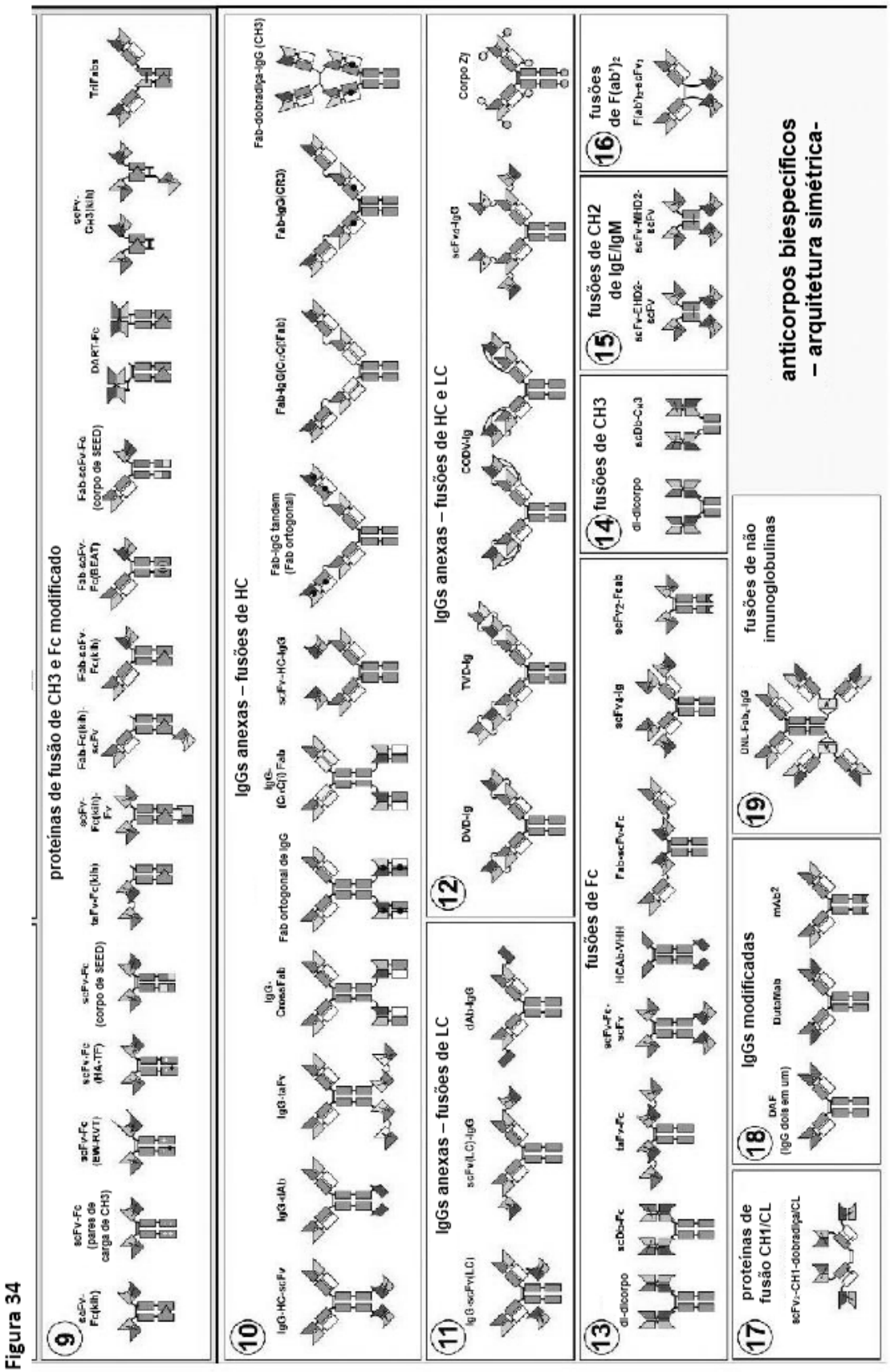

Anticorpos biespecíficos
– arquitetura assimétrica-
1 conjugados de anticorpo biespecífico
IgG2
F(ab')2
corpo de CovX
2 IgGs biespecíficas híbridas
IgG
IgG quimérica de camundongo/rato
HC comum de "símbolo"
3 moléculas de anticorpo biespecíficas de "domínio variável apenas"
scFv tandem (taFv)
corpo tripla
diacorpo (Db)
deDb
Db(kih)
DART
scDb
deFv-deFv'
tandAbs
cabeças tripla
dAb/VHH tandem
dAb/VHH tripla
dAb/VHH tetravalente
4 proteínas de fusão CH1/CL
scFv2-CH1/CL
VHH2-CH1/CL
5 proteínas de fusão de Fab
Fab-scFv (bicorpo)
Fab-scFv2 (tricorpo)
Fab-Fv
Fab-deFv
Fab-VHH
Fab-Fab ortogonal
6 proteínas de fusão não imunoglobulina
scFv2-albumina
scDb-albumina
taFv-albumina
taFv-toxina
mini anticorpo
DNL-Fab3
DNL-Fab2-scFv
DNL-Fab-IgG-citocina
InnoTAC (TCR-scFv)
7 LgGs modificado por Fc
IgG(kih)
IgG(kih) comum LC
LC comum de IgG de ZW1
LC comum biônico
CrossMab (IgG-kih)
scFab-IgG(kih)
Fab-scFab-IgG(kih)
IgG(kih) de Fab ortogonal
Duetmab
pares de carga de CH3 + pares de carga de CH1/CL
pares de carga de CH3/Dobradiça
ducorpo
CrossMab quatro em um (kih)
LC comum de LUZ-Y
LUZ-Y scFab-IgG
LUZ-Y scFab-IgG
FdFv'
IgG(kih)-scFab
scFab-Fc(kih)-scFv2
scFab-Fc(kih)-scFv
Metade de DVD-Ig
DVI-Ig (quatro em um)
CrossMab-Fab
8 IgGs modificados por Fc e anexos
IgG(kih)-Fv
IgG(HA-TF-Fv

Figura 34


proteínas de fusão de CH3 e Fc modificado
9
scFv-Fc (pares de carga de CH3)
scFv-Fc (EW-RVT)
scFv-Fc (HA-TF)
scFv-Fc (corpo de SEED)
taFv-Fc(klh)
scFv-Fc(klh)-Fv
Fab-Fc(klh)-scFv
Fab-scFv-Fc(klh)
Fab-scFv-Fc (BEAT)
Fab-scFv-Fc (corpo de SEED)
DART-Fc
scFv-CH3(klh)
TriFabs
IgGs anexas – fusões de HC
10
IgG-HC-scFv
IgG-dAb
IgG-taFv
IgG-CrossFab
Fab ortogonal de IgG
IgG-(C-C)-Fab
scFv-HC-IgG
Fab-IgG tandem (Fab ortogonal)
Fab-IgG(C-C)Fab
Fab-IgG(CR3)
Fab-dobradiça-IgG (CH3)
IgGs anexas – fusões de LC
11
IgG-scFv(LC)
scFv(LC)-IgG
dAb-IgG
IgGs anexas – fusões de HC e LC
12
DVD-Ig
TVD-Ig
CODV-Ig
scFvd-IgG
Corpo Zj
fusões de Fc
13
di-diorpo
scDb-Fc
taFv-Fc
scFv-Fc-scFv
HCAb-VHH
Fab-scFv-Fc
scFvd-Ig
scFv2-Fcab
14 fusões de CH3
di-diorpo
scDb-Cγ3
15 fusões de CH2 de IgE/IgM
scFv-EHD2-scFv
scFv-MHD2-scFv
16 fusões de F(ab')2
Fab'h-scFv1
anticorpos biespecíficos – arquitetura simétrica-
17 proteínas de fusão CH1/CL
scFv-CH1-dobradiça/CL
18 IgGs modificadas
DAF (IgG dois em um)
DutaMab
mAb2
19 fusões de não imunoglobulinas
DNL-Fab-IgG

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 598/665

Figura 35A

De WO 2017/041004

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:5 de WO 2017/041004)	EVQLQQSGAELVRSGASVKMSCKVNDYTFTNYNMHWLRQTPGQGLEWIGYIYPGNGDT NYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQIISLTSEDPAVYFCARQGIHYYYIDVWGAGTTVTVSSG	3.181
vhCDR1 (SEQ ID NO:6 de WO 2017/041004)	DYTFTNYNMH	3.182
vhCDR2 (SEQ ID NO:7 de WO 2017/041004)	YIYPGNGDTNYNQ	3.183
vhCDR3 (SEQ ID NO:8 de WO 2017/041004)	QGIHYYYIDV	3.184
Cadeia leve (SEQ ID NO:3 de WO 2017/041004)	DIEMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSIRDYLHWYQQKSHESPRLLIKYVSQSISGIPSRFSGS GSGSEFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSLPLTFGSGTKLEIKRTV	3.185
vlCDR1 (SEQ ID NO:9 de WO 2017/041004)	RASQSIRDYLH	3.186
vlCDR2 (SEQ ID NO:10 de WO 2017/041004)	YVSQSIS	3.187
vlCDR3 (SEQ ID NO:11 de WO 2017/041004)	QNGHSLPLT	3.188

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 599/665

Figura 35B

De WO 2017/041004

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:32 de WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTE YNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGTLVTVSA	3.189
vhCDR1 (SEQ ID NO:34 de WO 2017/041004)	SDWMH	3.190
vhCDR2 (SEQ ID NO:35 de WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	3.191
vhCDR3 (SEQ ID NO:36 de WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	3.192
Cadeia leve (SEQ ID NO:33 de WO 2017/041004)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVP ARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK	3.193
vlCDR1 (SEQ ID NO:37 de WO 2017/041004)	RASQSVSTSSYSYMH	3.194
vlCDR2 (SEQ ID NO:38 de WO 2017/041004)	YASNLES	3.195
vlCDR3 (SEQ ID NO:39 de WO 2017/041004)	QHSWEIPYT	3.196

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 600/665

Figura 35C

De WO 2017/041004

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:32 de WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTE YNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGTLVTVSA	3.197
vhCDR1 (SEQ ID NO:34 de WO 2017/041004)	SDWMH	3.198
vhCDR2 (SEQ ID NO:35 de WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	3.199
vhCDR3 (SEQ ID NO:36 de WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	3.200
Cadeia leve (SEQ ID NO:40 de WO 2017/041004)	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLNSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGV PDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK	3.201
vlCDR1 (SEQ ID NO:41 de WO 2017/041004)	KSSQSLLNSDGKTYLN	3.202
vlCDR2 (SEQ ID NO:42 de WO 2017/041004)	LVSKLDS	3.203
vlCDR3 (SEQ ID NO:43 de WO 2017/041004)	WQGTHFPRT	3.204

Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 601/665

Figura 35D

De WO 2018/017864 (anticorpo 334M5)

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Cadeia pesada (SEQ ID NO:30 de WO 2018/017864)	EVQLQQSVAELVRPGTSVTISCKASGYTFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGGDYPNY NEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSSVYFCTRGYFDVWGAGTTVTVSS	3.205
vhCDR1 (SEQ ID NO:31 de WO 2018/017864)	TNYWLG	3.206
vhCDR2 (SEQ ID NO:32 de WO 2018/017864)	DIFPGGDYPNYNEKFKG	3.207
vhCDR3 (SEQ ID NO:33 de WO 2018/017864)	TRGYFDV	3.208
Cadeia leve (SEQ ID NO:25 de WO 2018/017864)	DIQMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSENQKNYLAWFQQKPGQPPKMLIYGASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPFTFGSGTKLEIKR	3.209
vlCDR1 (SEQ ID NO:26 de WO 2018/017864)	KSSQSLLNSENQKNYLA	3.210
vlCDR2 (SEQ ID NO:27 de WO 2018/017864)	GASTRES	3.211
vlCDR3 (SEQ ID NO:28 de WO 2018/017864)	QNDHSYP	3.212

Figura 36

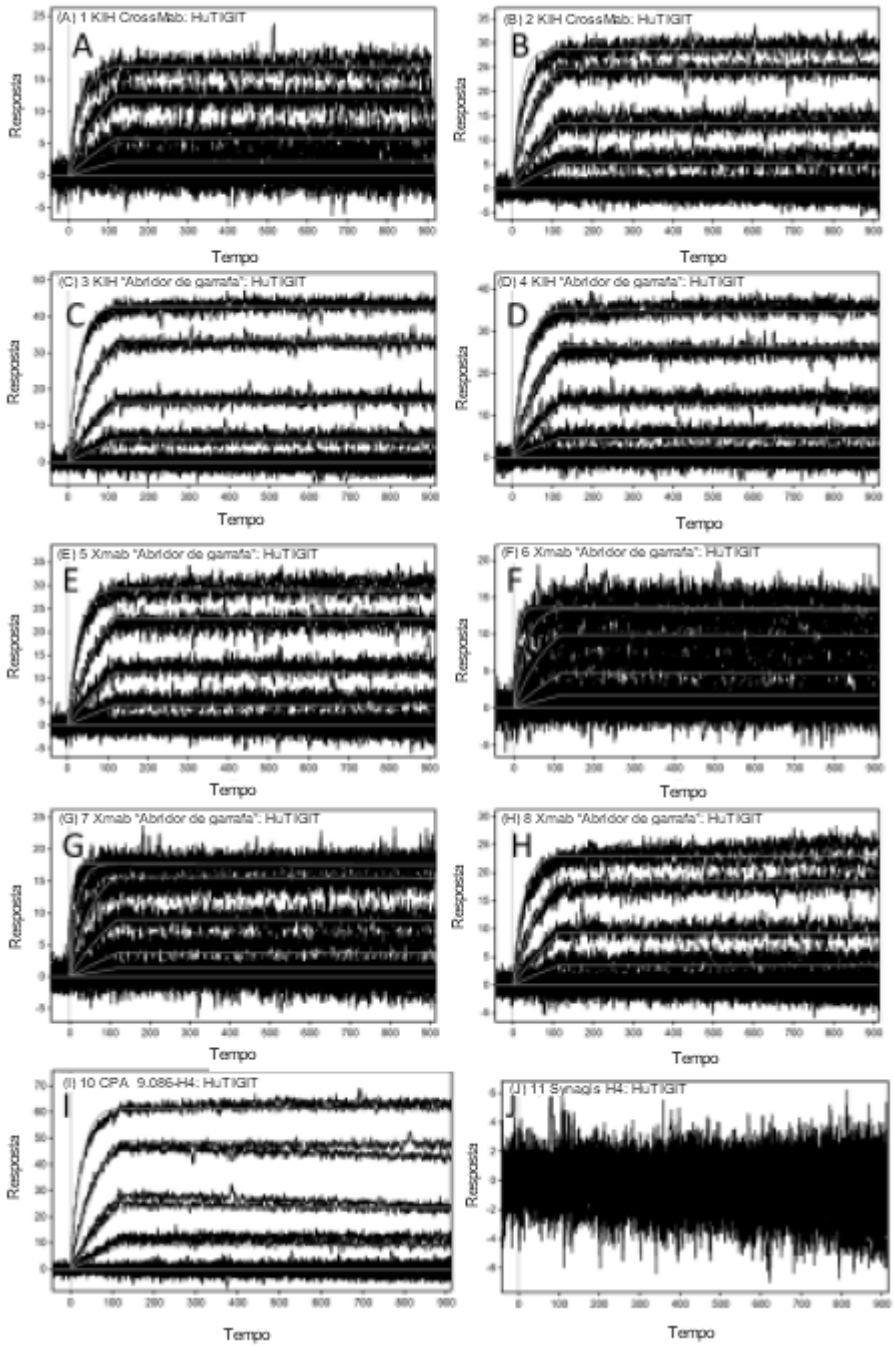

(A) 1 KIH CrossMab: HuTIGIT
A
(B) 2 KIH CrossMab: HuTIGIT
B
(C) 3 KIH "Abridor de garrafa": HuTIGIT
C
(D) 4 KIH "Abridor de garrafa": HuTIGIT
D
(E) 5 Xmab "Abridor de garrafa": HuTIGIT
E
(F) 6 Xmab "Abridor de garrafa": HuTIGIT
F
(G) 7 Xmab "Abridor de garrafa": HuTIGIT
G
(H) 8 Xmab "Abridor de garrafa": HuTIGIT
H
(I) 10 CPA 9.086-H4: HuTIGIT
I
(J) 11 Synagis H4: HuTIGIT
J
Resposta
Tempo

Figura 37

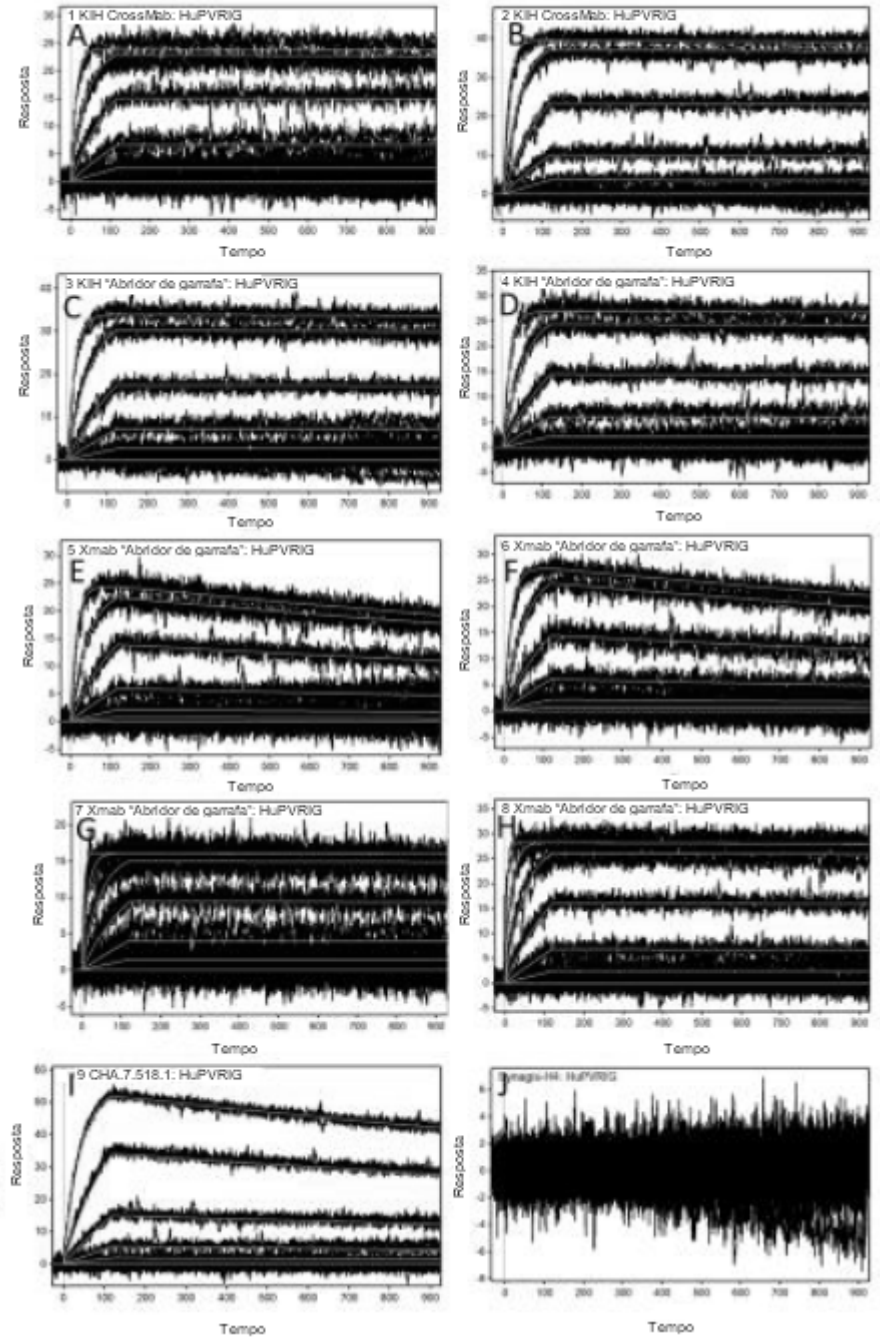

1 KIH CrossMab: HuPVRIG
A
2 KIH CrossMab: HuPVRIG
B
3 KIH "Abridor de garrafa": HuPVRIG
C
4 KIH "Abridor de garrafa": HuPVRIG
D
5 Xmab "Abridor de garrafa": HuPVRIG
E
6 Xmab "Abridor de garrafa": HuPVRIG
F
7 Xmab "Abridor de garrafa": HuPVRIG
G
8 Xmab "Abridor de garrafa": HuPVRIG
H
9 CHA.7.518.1: HuPVRIG
I
J
Resposta
Tempo

Figura 38

	Ligação de PCRIG					
	Formato	Cadeia 1	Cadeia 2	k_a ($M^{-1}sec^{-1}$)	k_d (sec^{-1})	K_D (M)
BsAb-1	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob	3,10E+06	1,00E-05	3,23E-12
BsAb-2	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-CrossMab H4 knob	2,85E+06	1,00E-05	3,51E-12
BsAb-3	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob	2,15E+06	1,00E-05	4,65E-12
BsAb-4	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob	2,32E+06	1,00E-05	4,32E-12
BsAb-14	IH "Abridor de garrafa"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	8,50E+05	2,95E-04	3,47E-10
BsAb-18	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) var1	CPA.9.086 Fab var2	7,60E+05	2,63E-04	3,46E-10
BsAb-13	IH "Abridor de garrafa"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	2,64E+06	1,00E-05	3,78E-12
BsAb-19	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) var1	CHA.9.547.18 Fab var2	2,58E+06	1,00E-05	3,88E-12
	mAb	CHA.7.518.1 H4		1,00E+06	2,65E-04	2,65E-10
	mAb	CPA.9.086-H4				Nenhuma ligação
	mAb	Synagis H4				Nenhuma ligação

Figura 39

	Ligação de TIGIT					
	Formato	**Cadeia 1**	**Cadeia 2**	**k_a ($M^{-1}sec^{-1}$)**	**k_d (sec^{-1})**	**K_D (M)**
BsAb-1	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob	3,66E+06	1,00E-05	2,73E-12
BsAb-2	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-CrossMab H4 knob	6,15E+06	1,00E-05	1,63E-12
BsAb-3	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob	4,76E+06	1,00E-05	2,10E-12
BsAb-4	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob	4,07E+06	1,00E-05	2,46E-12
BsAb-14	IH "Abridor de garrafa"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	4,58E+06	1,00E-05	2,18E-12
BsAb-18	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) var1	CPA.9.086 Fab var2	3,85E+06	1,00E-05	2,60E-12
BsAb-13	IH "Abridor de garrafa"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	2,07E+06	1,00E-08	4,83E-15
BsAb-19	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) var1	CHA.9.547.18 Fab var2	4,77E+06	1,00E-05	2,10E-12
	mAb	CHA.7.518.1 H4				Nenhuma ligação
	mAb	CPA.9.086-H4		5,25E+06	1,00E-05	1,90E-12
	mAb	Synagis H4				Nenhuma ligação

Figura 40A

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.213
vhCDR1	GYTFTDYN	3.214
vhCDR2	IYPYIGGS	3.215
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.216
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSESKYGP PCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.217
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.218
vlCDR1	ENIYSN	3.219
vlCDR2	EAT	3.220
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.221
Ligante	ggggsggggsggggs	3.222

Figura 40B

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.223
vhCDR1	GYTFTDYN	3.224
vhCDR2	IYPYIGGS	3.225
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.226
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEN IYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.227
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.228
vlCDR1	ENIYSN	3.229
vlCDR2	EAT	3.230
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.231
Ligante	ggggsggggsggggs	3.232

Figura 40C

CHA.7.518.1 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.233
vhCDR1	GYTFTDYN	3.234
vhCDR2	IYPYIGGS	3.235
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.236
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSESKYGP PCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.237
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.238
vlCDR1	ENIYSN	3.239
vlCDR2	EAT	3.240
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.241
Ligante	ggggsggggsggggs	3.242

Figura 40D

CHA.7.518.1 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.243
vhCDR1	GYTFTDYN	3.244
vhCDR2	IYPYIGGS	3.245
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.246
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEN IYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.247
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.248
vlCDR1	ENIYSN	3.249
vlCDR2	EAT	3.250
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.251
Ligante	ggggsggggsggggs	3.252

Figura 40E

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.253
vhCDR1	GYTFTDYN	3.254
vhCDR2	IYPYIGGS	3.255
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.256
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.257
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.258
vlCDR1	ENIYSN	3.259
vlCDR2	EAT	3.260
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.261
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.262

Figura 40F

CHA.7.518.1 hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.263
vhCDR1	GYTFTDYN	3.264
vhCDR2	IYPYIGGS	3.265
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.266
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.267
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.268
vlCDR1	ENIYSN	3.269
vlCDR2	EAT	3.270
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.271
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.272

Figura 40G

CHA.7.518.1 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.273
vhCDR1	GYTFTDYN	3.274
vhCDR2	IYPYIGGS	3.275
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.276
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.277
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.278
vlCDR1	ENIYSN	3.279
vlCDR2	EAT	3.280
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.281
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.282

Figura 40H

CHA.7.518.1 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.283
vhCDR1	GYTFTDYN	3.284
vhCDR2	IYPYIGGS	3.285
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.286
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.287
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.288
vlCDR1	ENIYSN	3.289
vlCDR2	EAT	3.290
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.291
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.292

Figura 40I

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.293
vhCDR1	GYTFTDYN	3.294
vhCDR2	IYPYIGGS	3.295
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.296
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.297
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.298
vlCDR1	ENIYSN	3.299
vlCDR2	EAT	3.300
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.301
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.302

Figura 40J

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.303
vhCDR1	GYTFTDYN	3.304
vhCDR2	IYPYIGGS	3.305
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.306
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.307
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.308
vlCDR1	ENIYSN	3.309
vlCDR2	EAT	3.310
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.311
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.312

Figura 40K

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.313
vhCDR1	GYTFTDYN	3.314
vhCDR2	IYPYIGGS	3.315
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.316
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.317
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.318
vlCDR1	ENIYDV	3.319
vlCDR2	EAT	3.320
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.321
Ligante	ggggsggggsggggs	3.322

Figura 40L

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.323
vhCDR1	GYTFTDYN	3.324
vhCDR2	IYPYIGGS	3.325
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.326
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEN IYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.327
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.328
vlCDR1	ENIYDV	3.329
vlCDR2	EAT	3.330
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.331
Ligante	ggggsggggsggggs	3.332

Figura 40M

CHA.7.518.4 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.333
vhCDR1	GYTFTDYN	3.334
vhCDR2	IYPYIGGS	3.335
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.336
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGL EWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.337
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.338
vlCDR1	ENIYDV	3.339
vlCDR2	EAT	3.340
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.341
Ligante	ggggsggggsggggs	3.342

Figura 40N

CHA.7.518.4 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.343
vhCDR1	GYTFTDYN	3.344
vhCDR2	IYPYIGGS	3.345
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.346
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEN IYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYG PPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.347
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.348
vlCDR1	ENIYDV	3.349
vlCDR2	EAT	3.350
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.351
Ligante	ggggsggggsggggs	3.352

Figura 40O

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.353
vhCDR1	GYTFTDYN	3.354
vhCDR2	IYPYIGGS	3.355
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.356
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.357
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.358
vlCDR1	ENIYDV	3.359
vlCDR2	EAT	3.360
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.361
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.362

Figura 40P

CHA.7.518.4 hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.363
vhCDR1	GYTFTDYN	3.364
vhCDR2	IYPYIGGS	3.365
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.366
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.367
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.368
vlCDR1	ENIYDV	3.369
vlCDR2	EAT	3.370
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.371
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.372

Figura 40Q

CHA.7.518.4 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.373
vhCDR1	GYTFTDYN	3.374
vhCDR2	IYPYIGGS	3.375
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.376
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.377
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.378
vlCDR1	ENIYDV	3.379
vlCDR2	EAT	3.380
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.381
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.382

Figura 40R

CHA.7.518.4 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.383
vhCDR1	GYTFTDYN	3.384
vhCDR2	IYPYIGGS	3.385
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.386
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.387
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.388
vlCDR1	ENIYDV	3.389
vlCDR2	EAT	3.390
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.391
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.392

Figura 40S

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.393
vhCDR1	GYTFTDYN	3.394
vhCDR2	IYPYIGGS	3.395
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.396
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.397
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.398
vlCDR1	ENIYDV	3.399
vlCDR2	EAT	3.400
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.401
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.402

Figura 40T

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3.403
vhCDR1	GYTFTDYN	3.404
vhCDR2	IYPYIGGS	3.405
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3.406
Sequência de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.407
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3.408
vlCDR1	ENIYDV	3.409
vlCDR2	EAT	3.410
vlCDR3	QHFWGTPYT	3.411
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.412

Figura 41A

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.413
vhCDR1	GFTFSSYA	3.414
vhCDR2	ISYAGEVK	3.415
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.416
Sequência de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS ESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.417
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.418
vlCDR1	SSNMGRRP	3.419
vlCDR2	SQN	3.420
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.421
Ligante	ggggsggggsggggs	3.422

Figura 41B

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.423
vhCDR1	GFTFSSYA	3.424
vhCDR2	ISYAGEVK	3.425
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.426
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSN MGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAV LESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.427
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.428
vlCDR1	SSNMGRRP	3.429
vlCDR2	SQN	3.430
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.431
Ligante	ggggsggggsggggs	3.432

Figura 41C

CPA.9.086 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.433
vhCDR1	GFTFSSYA	3.434
vhCDR2	ISYAGEVK	3.435
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.436
Sequência de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsggggsggggsEVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.437
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.438
vlCDR1	SSNMGRRP	3.439
vlCDR2	SQN	3.440
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.441
Ligante	ggggsggggsggggs	3.442

Figura 41D

CPA.9.086 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.443
vhCDR1	GFTFSSYA	3.444
vhCDR2	ISYAGEVK	3.445
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.446
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSN MGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAV LESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEW ESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.447
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.448
vlCDR1	SSNMGRRP	3.449
vlCDR2	SQN	3.450
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.451
Ligante	ggggsggggsggggs	3.452

Figura 41E

CPA.9.086 hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.453
vhCDR1	GFTFSSYA	3.454
vhCDR2	ISYAGEVK	3.455
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.456
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.457
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.458
vlCDR1	SSNMGRRP	3.459
vlCDR2	SQN	3.460
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.461
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3.462

Figura 41F

CPA.9.086 hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.463
vhCDR1	GFTFSSYA	3.464
vhCDR2	ISYAGEVK	3.465
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.466
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.467
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.468
vlCDR1	SSNMGRRP	3.469
vlCDR2	SQN	3.470
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.471
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3.472

Figura 41G

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orificio

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.473
vhCDR1	GFTFSSYA	3.474
vhCDR2	ISYAGEVK	3.475
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.476
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.477
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.478
vlCDR1	SSNMGRRP	3.479
vlCDR2	SQN	3.480
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.481
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC	3.482

Figura 41H

CPA.9.086 VH Clambda- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.483
vhCDR1	GFTFSSYA	3.484
vhCDR2	ISYAGEVK	3.485
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.486
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.487
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.488
vlCDR1	SSNMGRRP	3.489
vlCDR2	SQN	3.490
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.491
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC	3.492

Figura 41I

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.493
vhCDR1	GFTFSSYA	3.494
vhCDR2	ISYAGEVK	3.495
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.496
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.497
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.498
vlCDR1	SSNMGRRP	3.499
vlCDR2	SQN	3.500
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.501
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3.502

Figura 41J

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3.503
vhCDR1	GFTFSSYA	3.504
vhCDR2	ISYAGEVK	3.505
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3.506
Sequência de comprimento total	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.507
Domínio leve variável (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3.508
vlCDR1	SSNMGRRP	3.509
vlCDR2	SQN	3.510
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3.511
Sequência de cadeia leve de comprimento total	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3.512

Figura 41K

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.513
vhCDR1	GFTFSSYI	3.514
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.515
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.516
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.517
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.518
vlCDR1	QSMAIW	3.519
vlCDR2	KAS	3.520
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.521
Ligante	ggggsggggsggggs	3.522

Figura 41L

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.523
vhCDR1	GFTFSSYI	3.524
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.525
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.526
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAI WLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKESKYGPPC PPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.527
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.528
vlCDR1	QSMAIW	3.529
vlCDR2	KAS	3.530
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.531
Ligante	ggggsggggsggggs	3.532

Figura 41M

CHA.9.547.18 scFv (VL-ligante-VH) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.533
vhCDR1	GFTFSSYI	3.534
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.535
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.536
Sequência de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.537
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.538
vlCDR1	QSMAIW	3.539
vlCDR2	KAS	3.540
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.541
Ligante	ggggsggggsggggs	3.542

Figura 41N

CHA.9.547.18 scFv (VH-ligante-VL) hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.543
vhCDR1	GFTFSSYI	3.544
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.545
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.546
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.547
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.548
vlCDR1	QSMAIW	3.549
vlCDR2	KAS	3.550
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.551
Ligante	ggggsggggsggggs	3.552

Figura 41O

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 1

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.553
vhCDR1	GFTFSSYI	3.554
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.555
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.556
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.557
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.558
vlCDR1	QSMAIW	3.559
vlCDR2	KAS	3.560
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.561
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.562

Figura 41P

CHA.9.547.18 hIgG4 Variante 2

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.563
vhCDR1	GFTFSSYI	3.564
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.565
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.566
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.567
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.568
vlCDR1	QSMAIW	3.569
vlCDR2	KAS	3.570
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.571
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.572

Figura 41Q

CHA.9.547.18 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.573
vhCDR1	GFTFSSYI	3.574
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.575
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.576
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.577
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.578
vlCDR1	QSMAIW	3.579
vlCDR2	KAS	3.580
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.581
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.582

Figura 41R

CHA.9.547.18 VH Ckappa- VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.583
vhCDR1	GFTFSSYI	3.584
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.585
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.586
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.587
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.588
vlCDR1	QSMAIW	3.589
vlCDR2	KAS	3.590
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.591
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV	3.592

Figura 41S

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Orifício

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.593
vhCDR1	GFTFSSYI	3.594
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.595
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.596
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.597
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.598
vlCDR1	QSMAIW	3.599
vlCDR2	KAS	3.600
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.601
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.602

Figura 41T

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Knob

O quê	Sequência	SEQ ID NO:
Domínio pesado variável (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	3.603
vhCDR1	GFTFSSYI	3.604
vhCDR2	ISGGSKGQ	3.605
vhCDR3	AKWLLSYYAMDY	3.606
Sequência de comprimento total	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3.607
Domínio leve variável (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3.608
vlCDR1	QSMAIW	3.609
vlCDR2	KAS	3.610
vlCDR3	QQGQSYPYT	3.611
Sequência de cadeia leve de comprimento total	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3.612

Figura 42

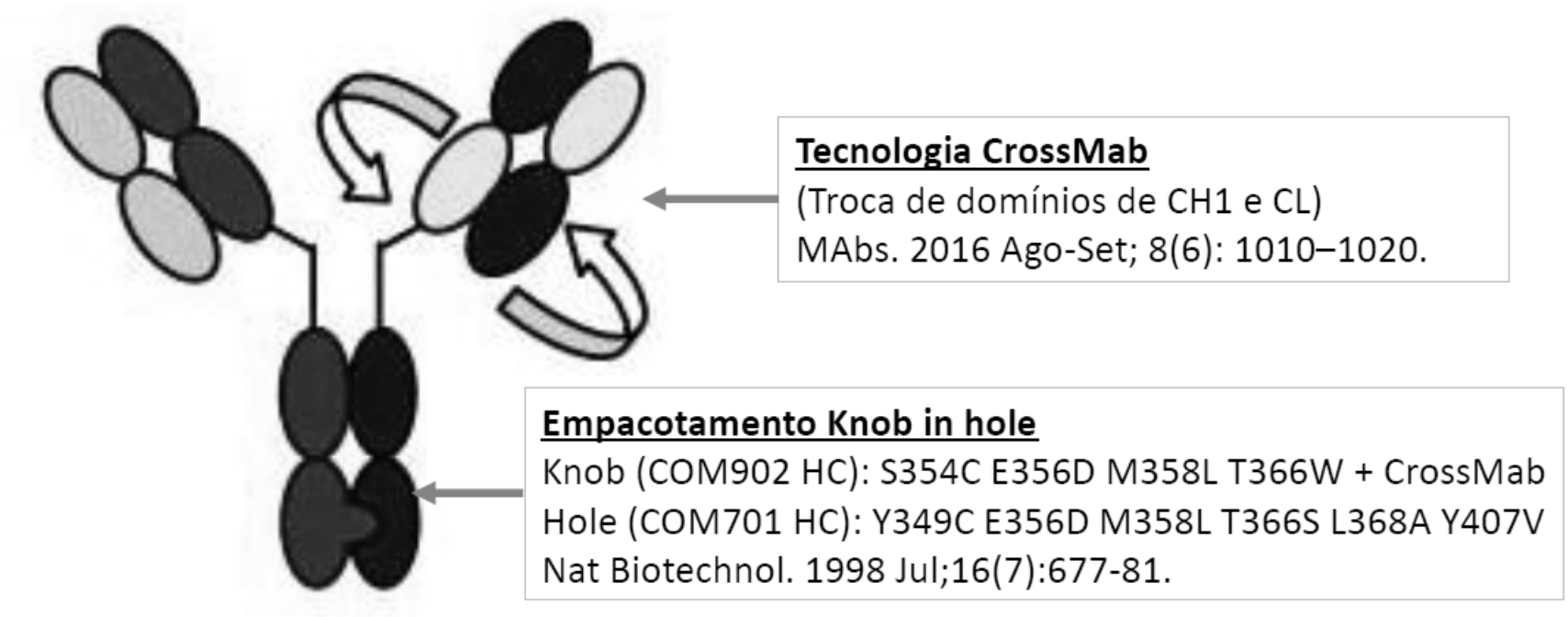


Imagem: Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 5; 108(27): 11187–11192

Figura 43


Formato “abridor de garrafa”
scFv
Fab
Empacotamento Knob in hole
Knob (COM701 HC): S354C E356D M358L T366W
Hole (COM902 HC): Y349C E356D M358L T366S L368A Y407V

Figura 44

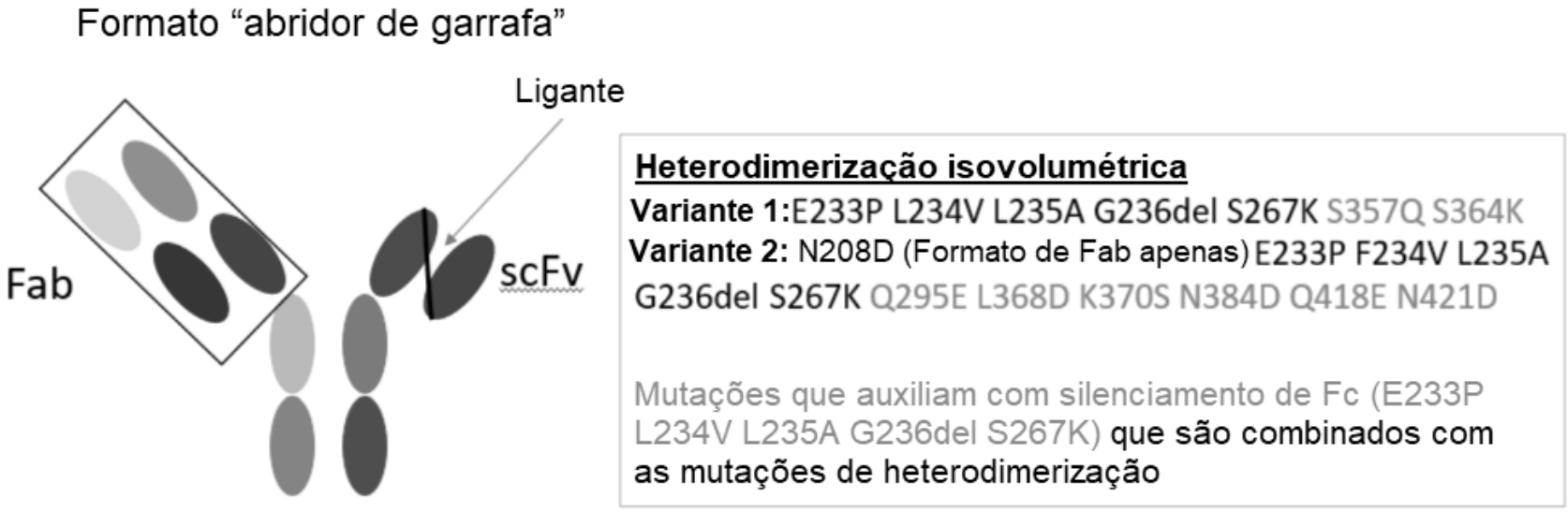
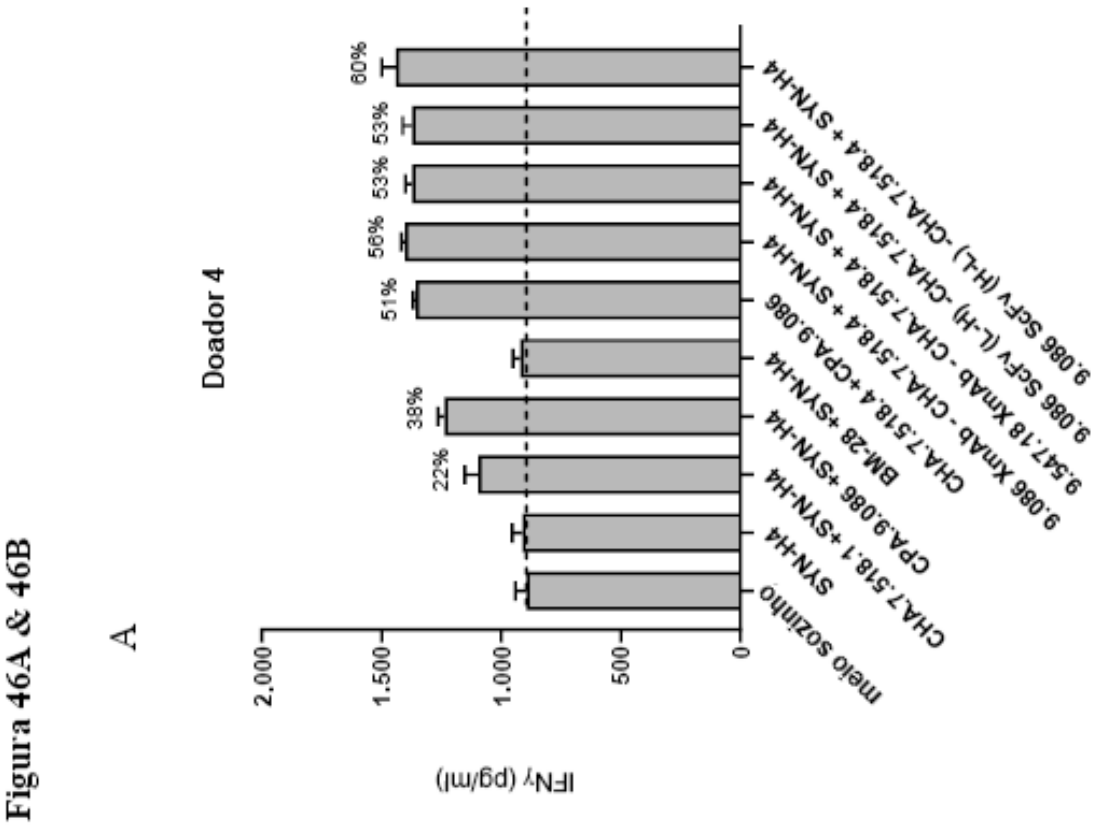
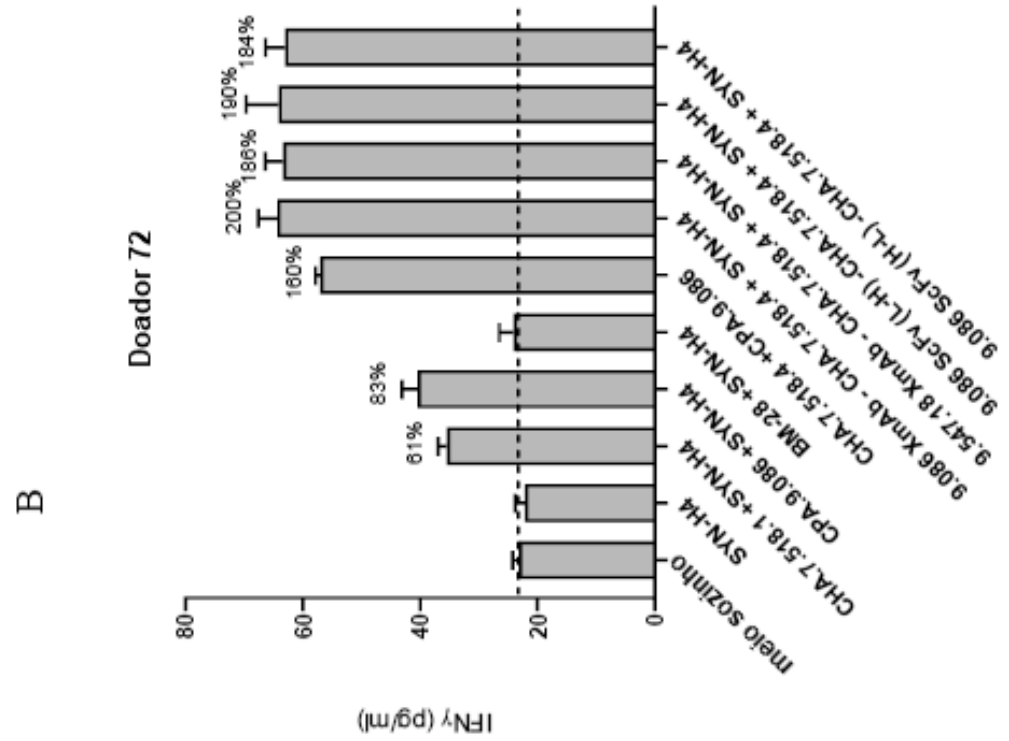

Formato “abridor de garrafa”
Ligante
Fab
scFv
Heterodimerização isovolumétrica
Variante 1:E233P L234V L235A G236del S267K S357Q S364K
Variante 2: N208D (Formato de Fab apenas) E233P F234V L235A G236del S267K Q295E L368D K370S N384D Q418E N421D
Mutações que auxiliam com silenciamento de Fc (E233P L234V L235A G236del S267K) que são combinados com as mutações de heterodimerização

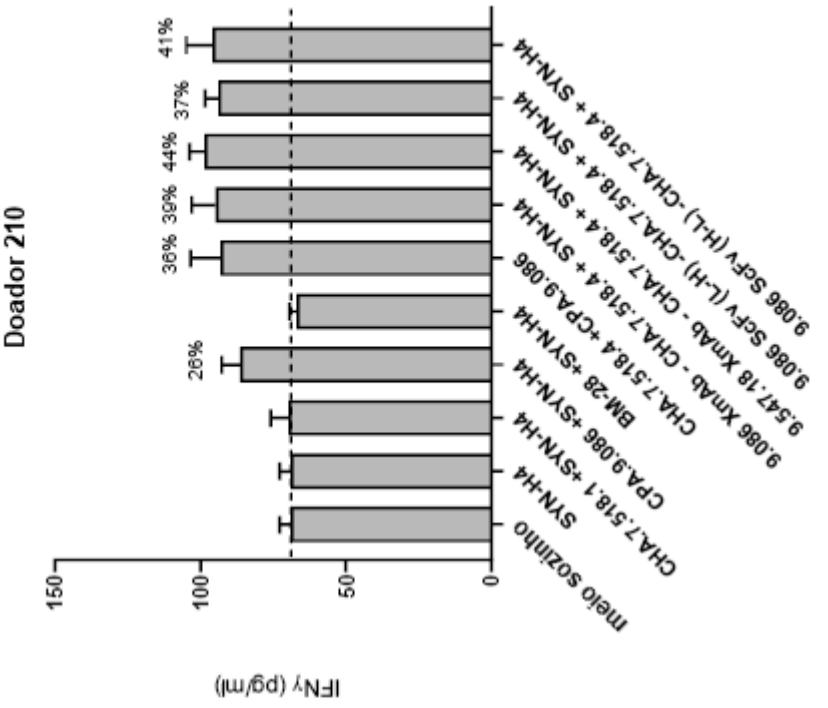
Figura 45

Construto	Formato	Braço 1	Braço 2	Monômero de SEC-UPLC (%)	Rendimento final (mg/l)	Monômero de SEC-UPLC Final (%)	% Correta (MS)
BsAb-1	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-knob	89,52	45,6	98,3	31,7
BsAb-2	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-knob	86,78	34,4	99,3	73,1
BsAb-3	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-knob VL-VH	55,67	7,5	82,5	100
BsAb-4	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-knob VH-VL	86,55	16,6	85,0	100
BsAb-13	IH "Abridor de garrafa"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	84,82	50,8	95,5	100
BsAb-14	IH "Abridor de garrafa"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.1 Fab var2	88,17	682,3	99,8	100
BsAb-18	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) var1	CPA.9.086 Fab var2	76,15	67,3	94,4	100
BsAb-19	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) var1	CHA.9.547.18 Fab var2	49,83	63,0	96,3	95
	mAb	CHA.7.518.1	CHA.7.518.1	ND	4983	96,2	ND
	mAb	CHA.7.518.4	CHA.7.518.4	96,65	452,0	97,1	ND
	mAb	CPA.9.086	CPA.9.086	82,01	896,6	99,4	ND
	mAb	CHA.9.547.18	CHA.9.547.18	98,26	116,0	97,9	ND
	ND – Não determinado						

Figura 46A & 46B






Doador 210
IFNγ (pg/ml)
150
100
50
0
meio sozinho
SYN-H4
CHA.7.518.1 +SYN-H4
CPA.9.086 +SYN-H4
BM-28 +SYN-H4
CHA.7.518.4 +CPA.9.086
9.086 XmAb - CHA.7.518.4 + SYN-H4
9.547.18 XmAb - CHA.7.518.4 + SYN-H4
9.086 ScFv (L-H) -CHA.7.518.4 + SYN-H4
9.086 ScFv (H-L) -CHA.7.518.4 + SYN-H4
26%
36%
39%
44%
37%
41%

C

Figura 46C

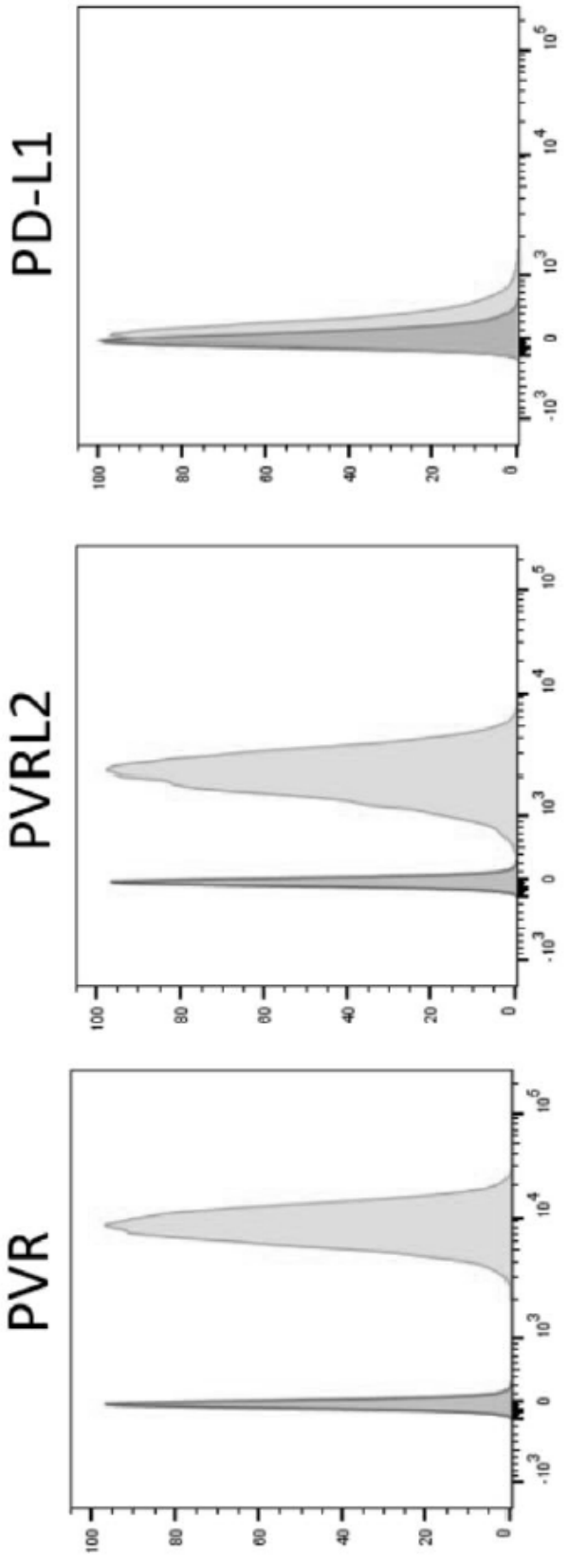


Figura 47

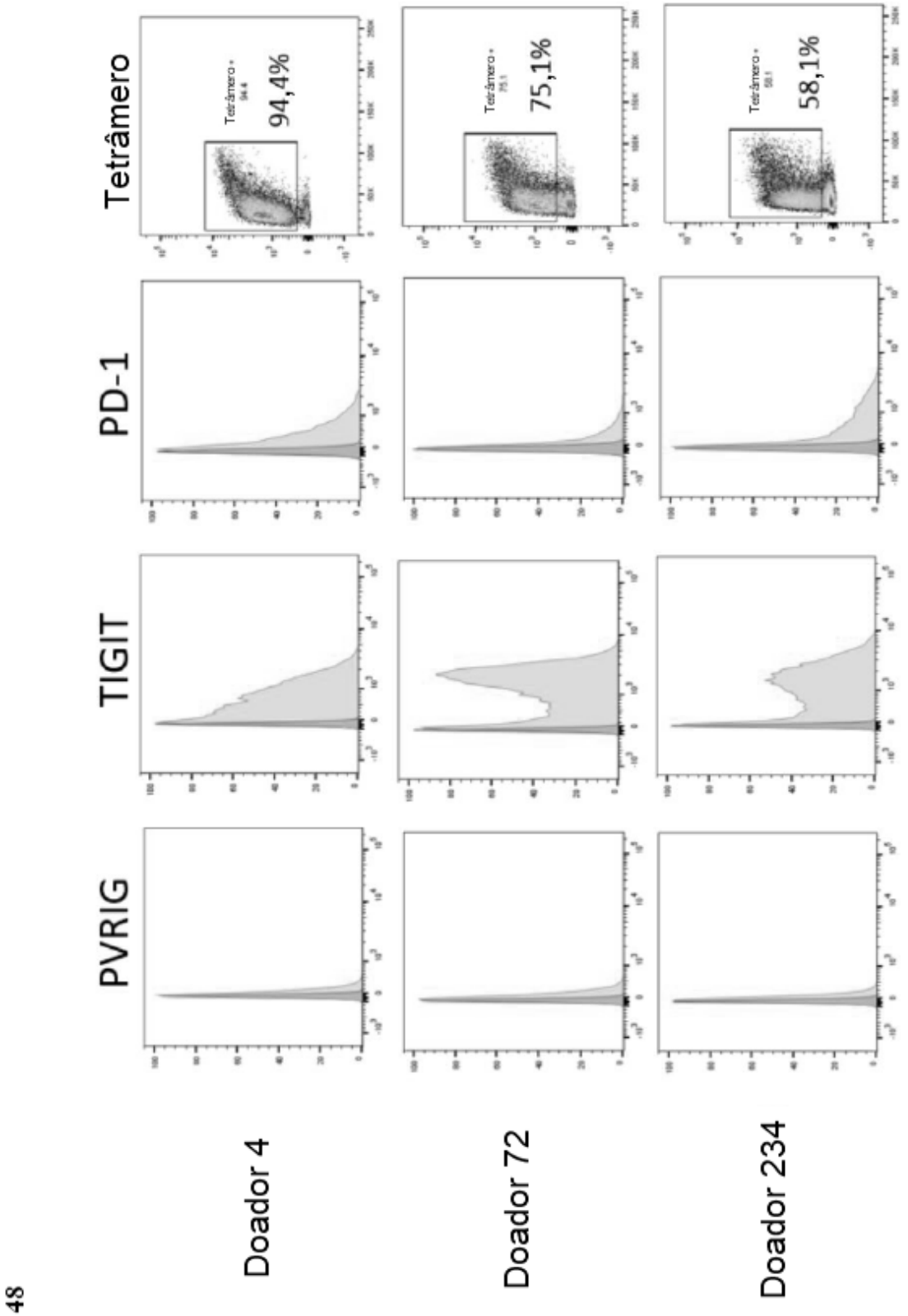
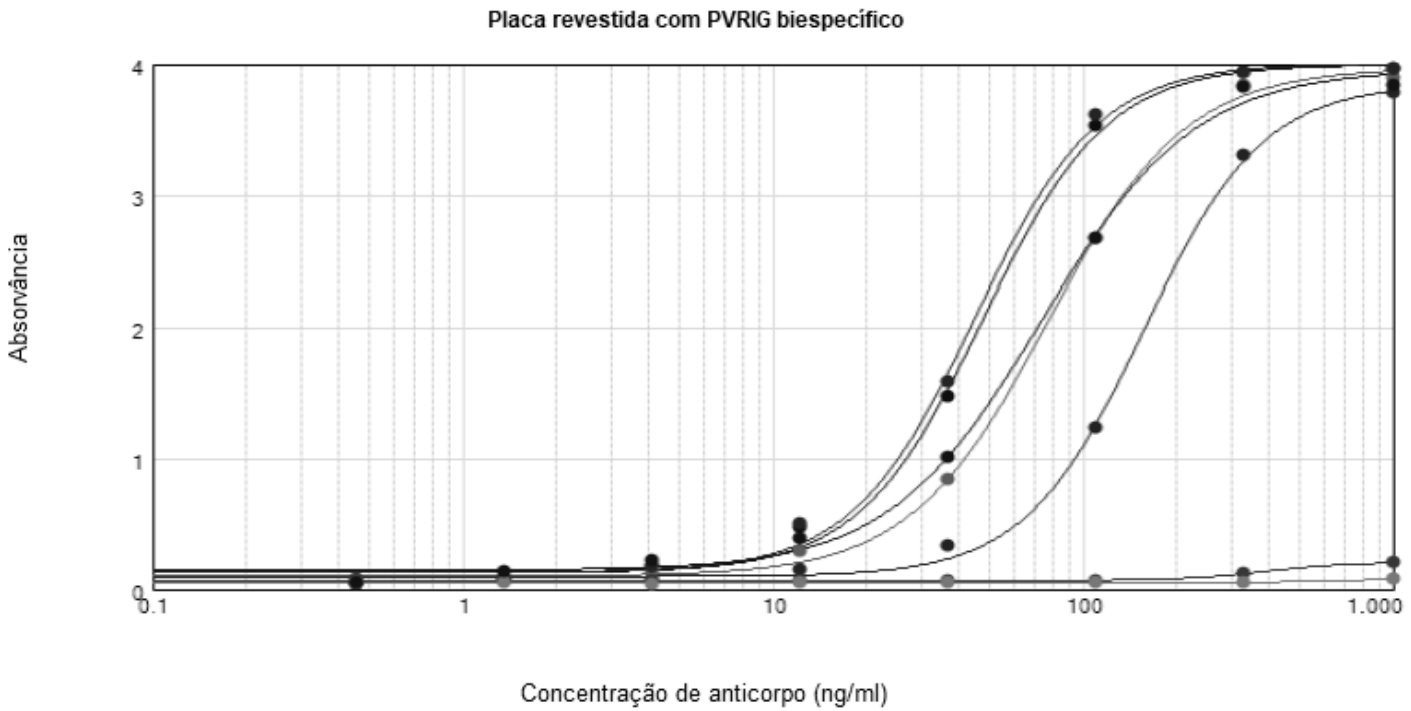

Tetrâmero
PD-1
TIGIT
PVRIG
94,4%
75,1%
58,1%
Doador 4
Doador 72
Doador 234

Figura 48

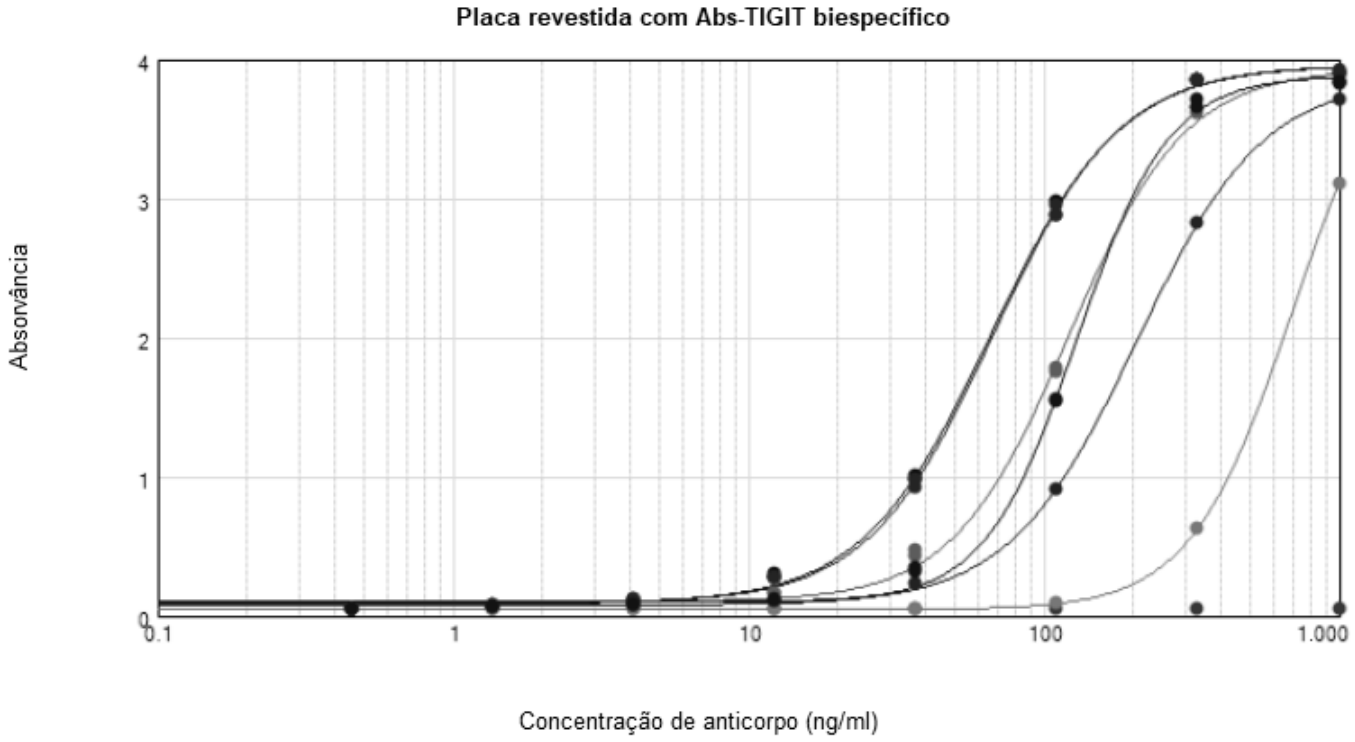
Petição 870210005161, de 15/01/2021, pág. 654/665

Figura 49



	Formato	Cadeia 1	Cadeia 2
Plotagem nº1	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob
Plotagem nº2	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-CrossMab H4 knob
Plotagem nº3	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob
Plotagem nº4	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob
Plotagem nº5	mAb	CHA.7.518.1 H4	
Plotagem nº6	mAb	CPA.9.086 H4	
Plotagem nº7	KIH CrossMab	CHA.7.518.1-CrossMab H4 Knob	Orifício CPA.9.086-H4

Figura 50



Formato	Cadeia 1	Cadeia 2
KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob
KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-CrossMab H4 knob
KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob
KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob
mAb	CHA.7.518.1 H4	
mAb	CPA.9.086 H4	
KIH CrossMab	CHA.7.518.1-CrossMab H4 Knob	Orifício CPA.9.086-H4e

Figura 51

	EC50 (pM)		EC50 corrigido	
	Revestimento de PVRIG	Revestimento de TIGIT	Revestimento de PVRIG	Revestimento de TIGIT
CHA.9.547.18 Crossmab- CHA7.518.4 H4	1020	1380	377,4	510,6
CPA.9.086 Crossmab- CHA7.518.4 H4	513	813	380	601
CPA.9.086 scFv (VL-VH)-CHA7.518.1 H4	320	447	320	447
CPA.9.086 scFv (VH-VL)-CHA7.518.1 H4	301	453	301	453
CHA7.518.1 H4	ND	Nenhuma ligação	ND	Nenhuma ligação
CPA.9.086 H4	Nenhuma ligação	ND	Nenhuma ligação	ND
CPA.9.086 Crossmab- CHA7.518.1 H4	493	867	365	641
ND = não determinado				

Figura 52

					pH7,4		pH6,0	
	Formato	Cadeia 1	Cadeia 2	pI	Tm1	Tm2	Tm1	Tm2
BsAb-1	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CHA.9.547.18-H4 CrossMab knob	7,99	60,1	71.2	60,5	70,9
BsAb-2	KIH CrossMab	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086-CrossMab H4 knob	7,45	54,9	72,2	56,4	72,7
BsAb-3	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 knob	6,68	51,7	72,3	50,9	72,3
BsAb-4	KIH "Abridor de garrafa"	orifício CHA.7.518.1-H4	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 knob	6,68	53,3	72,3	53,3	72,3
BsAb-14	IH "Abridor de garrafa"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1	CHA.7.518.4 Fab H4 var2	7,01	54,0	70,3	53,5	71,2
BsAb-18	IH "Abridor de garrafa"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1	CHA.7.518.1 Fab H4 var2	6,56	54,5	71,4	54,3	71,4
BsAb-13	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1	CPA.9.086 Fab H4 var2	6,68	60,4	ND	60,1	78,1
BsAb-19	IH "Abridor de garrafa"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4 var1	CHA.9.547.18 Fab H4 var2	8,08	55,6	70,2	55,6	71,2
	mAb	CHA.7.518.1 H4		7,24	65,4	73,0	64,1	74,1
	mAb	CPA.9.086 H4		7,93	63,3	ND	62,4	ND
	mAb	Synagis H4		8,08	65,2	77,1	63,3	77,1
	mAb	CHA.9.547.18		8,36	66,2	70,8	64,4	73,2
	mAb	CHA.7.518.4		6,89	64,6	71,4	63,1	73,2
	ND = não determinado							

Figura 53A

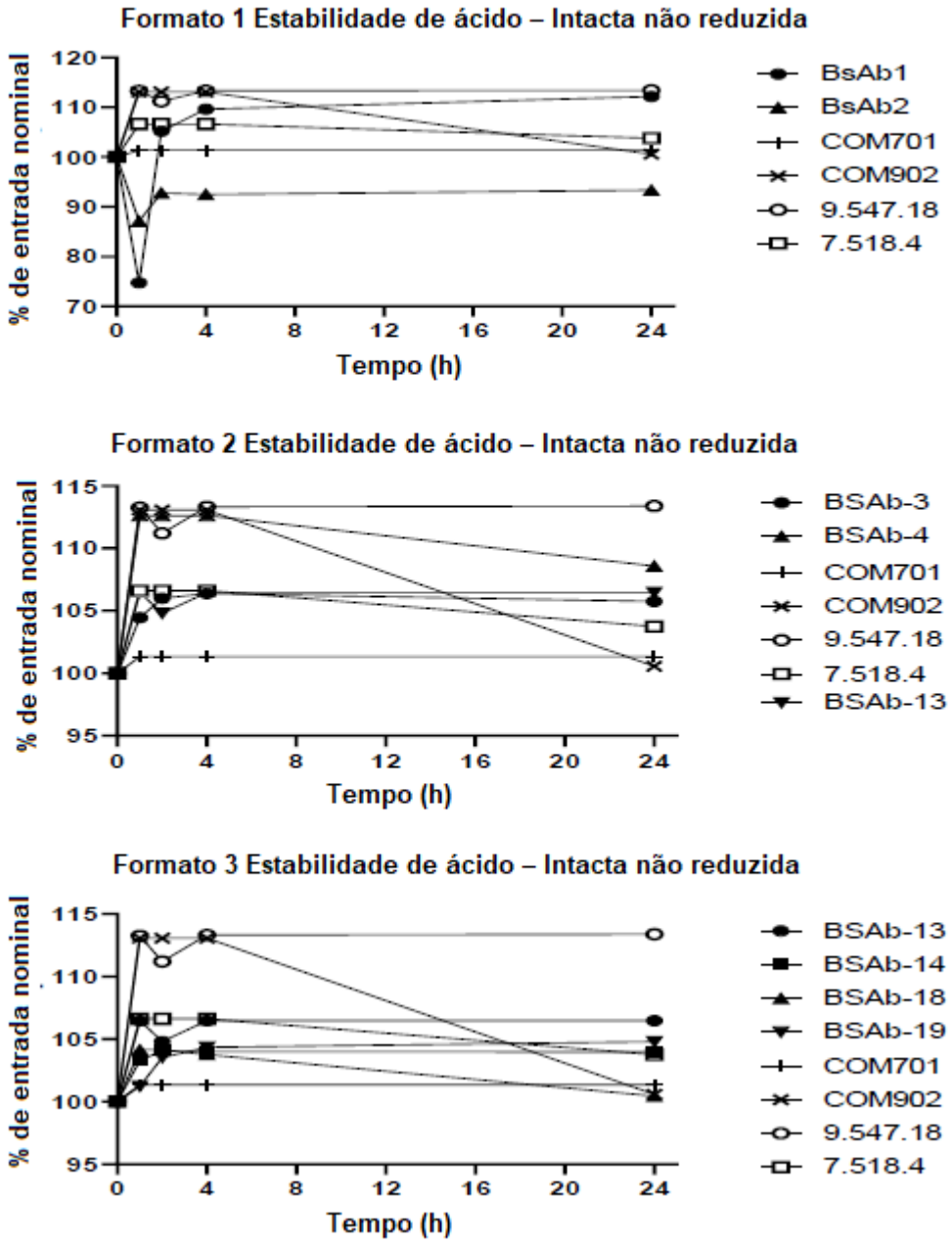
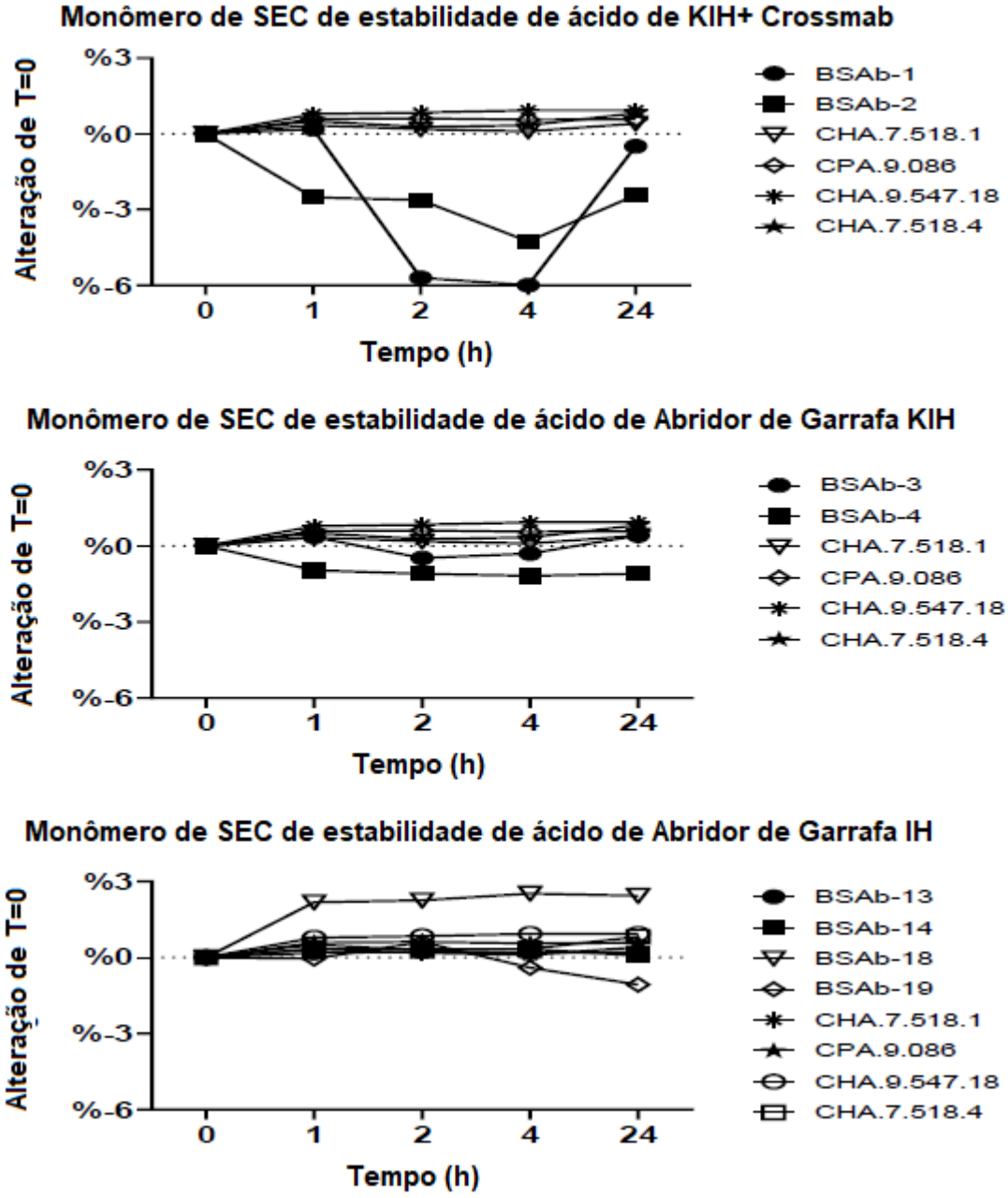

Formato 1 Estabilidade de ácido – Intacta não reduzida
% de entrada nominal
120
110
100
90
80
70
0
4
8
12
16
20
24
Tempo (h)
BsAb1
BsAb2
COM701
COM902
9.547.18
7.518.4
Formato 2 Estabilidade de ácido – Intacta não reduzida
% de entrada nominal
115
110
105
100
95
0
4
8
12
16
20
24
Tempo (h)
BSAb-3
BSAb-4
COM701
COM902
9.547.18
7.518.4
BSAb-13
Formato 3 Estabilidade de ácido – Intacta não reduzida
% de entrada nominal
115
110
105
100
95
0
4
8
12
16
20
24
Tempo (h)
BSAb-13
BSAb-14
BSAb-18
BSAb-19
COM701
COM902
9.547.18
7.518.4

Figura 53B


Monômero de SEC de estabilidade de ácido de KIH+ Crossmab
Alteração de T=0
%3
%0
%-3
%-6
0
1
2
4
24
Tempo (h)
BSAb-1
BSAb-2
CHA.7.518.1
CPA.9.086
CHA.9.547.18
CHA.7.518.4
Monômero de SEC de estabilidade de ácido de Abridor de Garrafa KIH
Alteração de T=0
%3
%0
%-3
%-6
0
1
2
4
24
Tempo (h)
BSAb-3
BSAb-4
CHA.7.518.1
CPA.9.086
CHA.9.547.18
CHA.7.518.4
Monômero de SEC de estabilidade de ácido de Abridor de Garrafa lH
Alteração de T=0
%3
%0
%-3
%-6
0
1
2
4
24
Tempo (h)
BSAb-13
BSAb-14
BSAb-18
BSAb-19
CHA.7.518.1
CPA.9.086
CHA.9.547.18
CHA.7.518.4

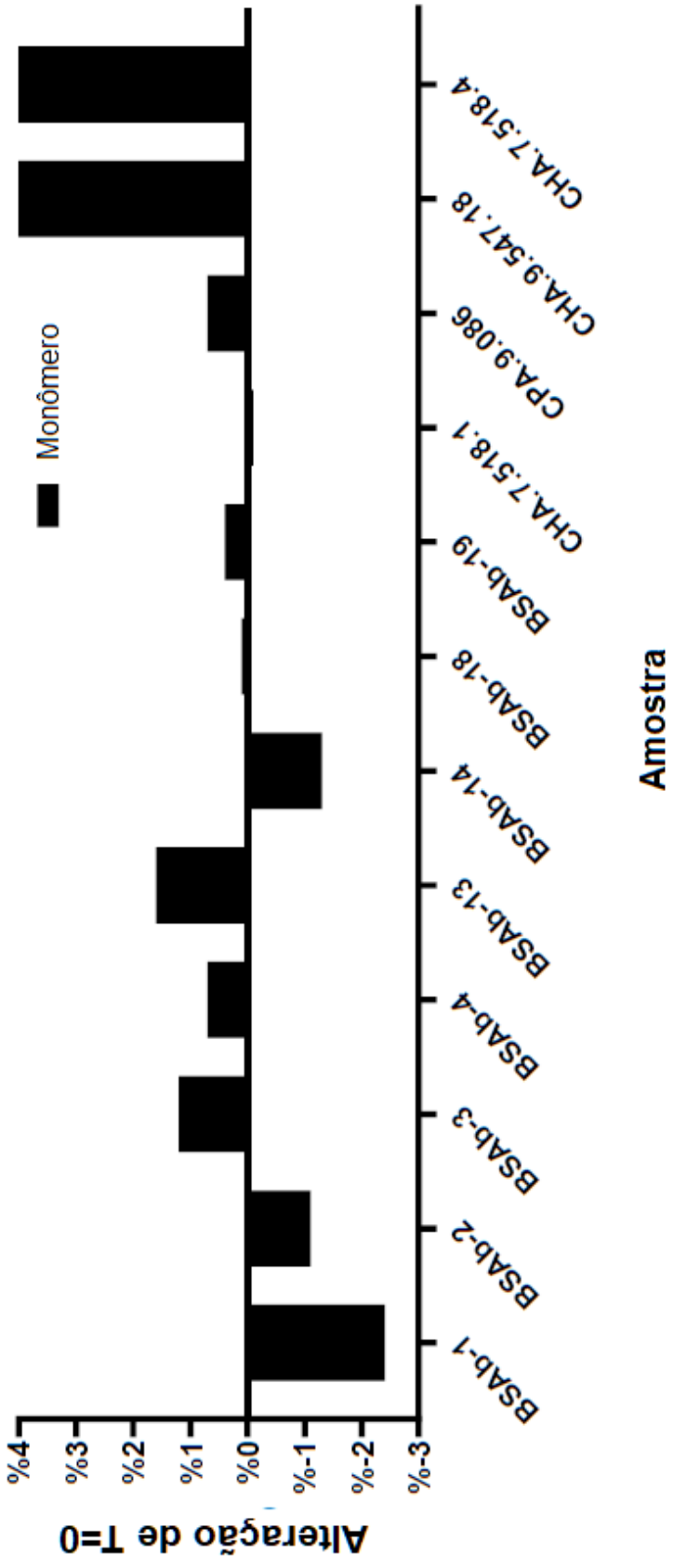

Estabilidade de congelamento-descongelamento: CE-SDS
Monômero
Alteração de T=0
%4
%3
%2
%1
%0
%-1
%-2
%-3
BSAb-1
BSAb-2
BSAb-3
BSAb-4
BSAb-13
BSAb-14
BSAb-18
BSAb-19
CHA.7.518.1
CPA.9.086
CHA.9.547.18
CHA.7.518.4
Amostra

Figura 53C

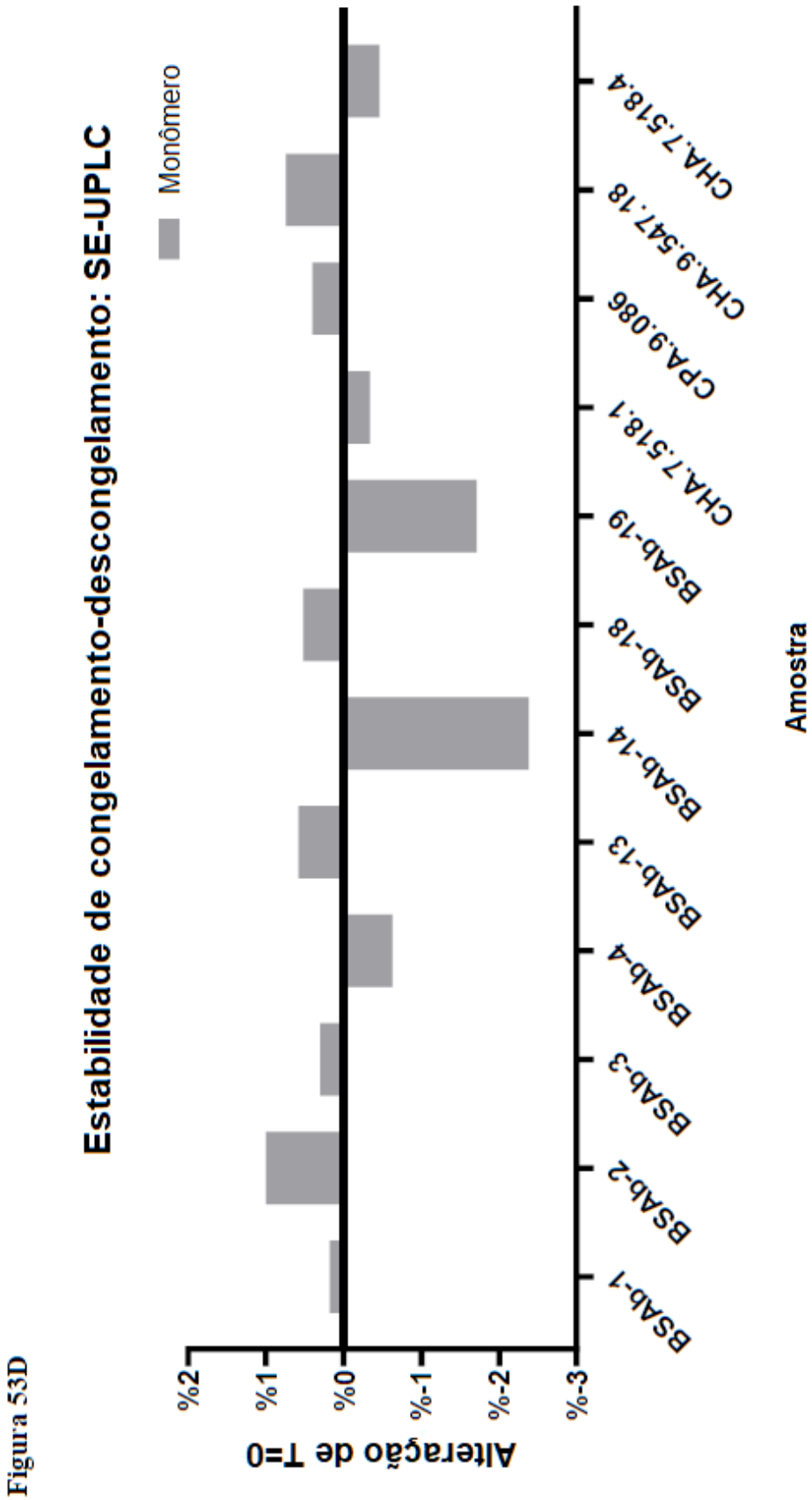
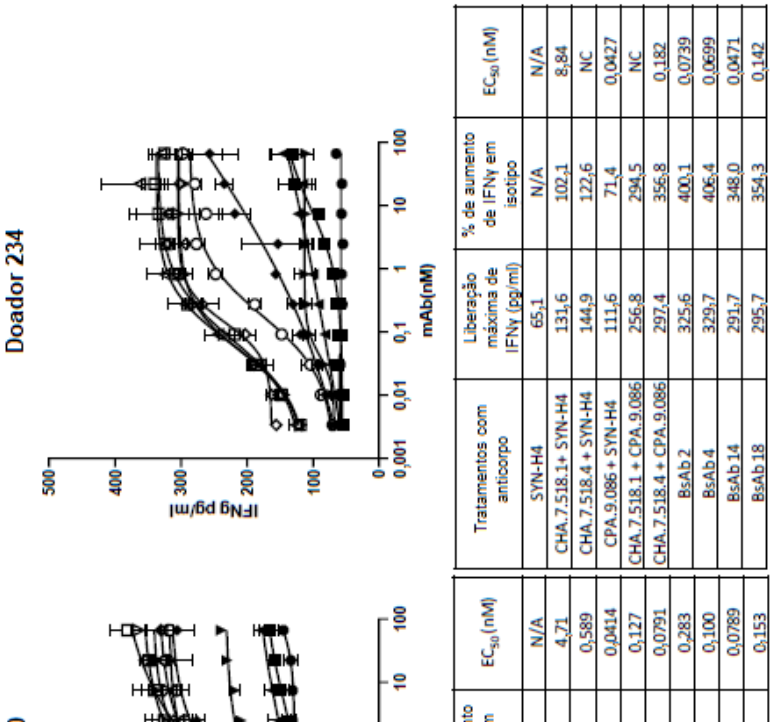

Estabilidade de congelamento-descongelamento: SE-UPLC
Monômero
Alteração de T=0
%2
%1
%0
%-1
%-2
%-3
BSAb-1
BSAb-2
BSAb-3
BSAb-4
BSAb-13
BSAb-14
BSAb-18
BSAb-19
CHA.7.518.1
CPA.9.086
CHA.9.547.18
CHA.7.518.4
Amostra

Figura 53D

Figura 54A



Tratamentos com anticorpo	Liberação máxima de IFNγ (pg/ml)	% máxima de aumento de IFNγ em isotipo	EC_{50} (nM)
SYN-H4	57,6	N/A	N/A
CHA.7.518.1+ SYN-H4	80,3	39,4%	14,4
CHA.7.518.4 + SYN-H4	128,7	123,4%	13,2
CPA.9.086 + SYN-H4	100,0	73,6%	0,0236
CHA.7.518.1 + CPA.9.086	204,2	254,5%	NC
CHA.7.518.4 + CPA.9.086	221,0	283,7%	0,124
BsAb 2	269,2	367,4%	0,179
BsAb 4	260,8	352,9%	0,0762
BsAb 14	277,7	382,2%	0,0977
BsAb 18	304,0	427,7%	0,222

Tratamentos com anticorpo	Liberação máxima de IFNγ (pg/ml)	% de aumento de IFNγ em isotipo	EC_{50} (nM)
SYN-H4	145,3	N/A	N/A
CHA.7.518.1+ SYN-H4	166,3	14,5	4,71
CHA.7.518.4 + SYN-H4	179,5	23,5	0,589
CPA.9.086 + SYN-H4	238,9	64,5	0,0414
CHA.7.518.1 + CPA.9.086	305,5	110,3	0,127
CHA.7.518.4 + CPA.9.086	317,0	118,2	0,0791
BsAb 2	381,6	162,7	0,283
BsAb 4	329,1	126,5	0,100
BsAb 14	364,2	150,7	0,0789
BsAb 18	330,7	127,6	0,153

Tratamentos com anticorpo	Liberação máxima de IFNγ (pg/ml)	% de aumento de IFNγ em isotipo	EC_{50} (nM)
SYN-H4	65,1	N/A	N/A
CHA.7.518.1+ SYN-H4	131,6	102,1	8,84
CHA.7.518.4 + SYN-H4	144,9	122,6	NC
CPA.9.086 + SYN-H4	111,6	71,4	0,0427
CHA.7.518.1 + CPA.9.086	256,8	294,5	NC
CHA.7.518.4 + CPA.9.086	297,4	356,8	0,182
BsAb 2	325,6	400,1	0,0739
BsAb 4	329,7	406,4	0,0699
BsAb 14	291,7	348,0	0,0471
BsAb 18	295,7	354,3	0,142

Figura 54B

	EC50 (nM)								
	Doador 4			Doador 210			Doador 234		
	N=1	N=2	Média	N=1	N=2	Média	N=1	N=2	Média
SYN-H4	N/A	N/A	**N/A**	N/A	N/A	**N/A**	N/A	N/A	**N/A**
CHA.7.518.1 + SYN-H4	14,4	25,6	**20**	4,71	46,2	**25,455**	8,84	5,71	**7,275**
CHA.7.518.4 + SYN-H4	13,2	0,744	**6,972**	0,589	0,286	**0,4375**	NC	0,496	**0,496**
CHA.9.086 + SYN-H4	0,0236	0,0372	**0,0304**	0,0414	0,0274	**0,0344**	0,0427	0,0132	**0,02795**
CHA.7.518.1 + CHA.9.086	NC	0,457	**0,457**	0,127	19,0	**9,5635**	NC	NC	**NC**
CHA.7.518.4 + CHA.9.086	0,124	0,0912	**0,1076**	0,0791	0,167	**0,12305**	0,182	0,162	**0,172**
BsAb2	0,179	0,171	**0,175**	0,283	NC	**0,283**	0,0739	0,0786	**0,07625**
BsAb4	0,0762	0,059	**0,0676**	0,1	0,0261	**0,06305**	0,0699	0,0245	**0,0472**
BsAb14	0,0977	0,285	**0,19135**	0,0789	0,091	**0,08495**	0,0471	0,146	**0,09655**
BsAb18	0,222	0,196	**0,209**	0,153	0,0686	**0,1108**	0,142	0,139	**0,1405**
N/A = Não aplicável									
NC = Não convergido									

RESUMO

ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO, COMPOSIÇÃO DE VETOR DE EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM ANTICORPO BIESPECÍFICO ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T ΓΔ DE UM PACIENTE, PARA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS TH1 DE UM PACIENTE, PARA DIMINUIR OU ELIMINAR O NÚMERO DE CÉLULAS E/OU A ATIVIDADE DE PELO MENOS UMA DAS CÉLULAS T REGULADORAS EM UM PACIENTE, PARA AUMENTAR A PRODUÇÃO DE INTERFERON-ɣ E/OU A SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM UM PACIENTE E PARA TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM PACIENTE, ANTICORPO ANTI-PVRIG, ANTICORPO ANTI-TIGIT, E, VETOR DE EXPRESSÃO

Trata-se de anticorpos biespecíficos anti-PVRIG, anti-TIGIT e anti-PVRIG/anti-TIGIT, bem como de composições e métodos de uso dos anticorpos para o tratamento de câncer.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LIST SEQ P142500.txt
- Data de Geração do Código: 15/01/2021
- Hora de Geração do Código: 12:01:03
- Código de Controle:
  - Campo 1: E4BF2DA1FE0F63CD
  - Campo 2: 9A6127CB9FCA6166