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

(21) BR 112020016944-7 A2

(22) Data do Depósito: 20/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 15/12/2020

(54) Título: DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE ANTICORPO QUE ALVEJAM CD33 E USO DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: A61K 35/17; A61K 39/395; A61K 48/00.

(30) Prioridade Unionista: 20/02/2018 US 62/632,756.

(71) Depositante(es): DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC..

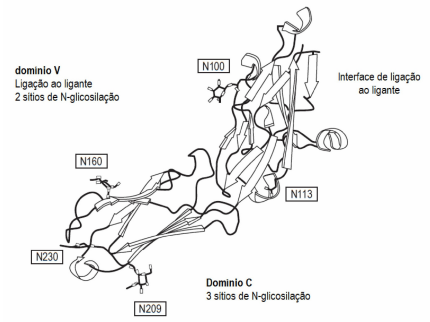
(72) Inventor(es): GREGORY P. CHANG; ANN F. CHEUNG; ASYA GRINBERG; DHRUV KAM SETHI; WILLIAM HANEY; BIANKA PRINZ.

(86) Pedido PCT: PCT US2019018748 de 20/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/164929 de 29/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 20/08/2020

(57) Resumo: Trata-se de proteínas com domínios variáveis de cadeia leve e cadeia pesada de anticorpo que podem ser pareadas para formar um sítio de ligação a antígeno que alveja CD33 (Siglec-3) numa célula, composições farmacêuticas que compreendem tais proteínas, e métodos terapêuticos que usam tais proteínas e composições farmacêuticas, incluindo para o tratamento de câncer.



DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE ANTICORPO QUE ALVEJAM CD33 E USO DOS MESMOS

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório US nº 62/632.756, depositado em 20 de fevereiro de 2018, cuja divulgação está incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi apresentada eletronicamente no formato ASCII e está incorporada ao presente documento a título de referência, em sua totalidade. A referida cópia em ASCII, criada em 19 de fevereiro de 2019, é denominada DFY_050WO_SL25.txt e tem 571.095 bytes de tamanho.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A invenção fornece proteínas com domínios variáveis de cadeia leve e cadeia pesada de anticorpo que podem ser pareadas para formar um sítio de ligação a antígeno que alveja CD33 (Siglec-3) em uma célula, composições farmacêuticas que compreendem tais proteínas, e métodos terapêuticos que usam tais proteínas e composições farmacêuticas, incluindo para o tratamento de câncer.

ANTECEDENTES

[004] O câncer continua a ser um problema de saúde significativo apesar dos esforços de pesquisa substanciais e avanços científicos relatados na literatura para tratar esta doença. Alguns dos cânceres mais frequentemente diagnosticados em adultos incluem câncer de próstata, câncer de mama e câncer de pulmão. Malignidades hematológicas, embora menos frequentes do que cânceres sólidos, têm baixas taxas de sobrevivência. As opções de tratamento

atuais para estes cânceres não são eficazes para todos os pacientes e/ou podem ter efeitos colaterais adversos substanciais. Outros tipos de câncer também permanecem desafiadores para tratar usando opções terapêuticas existentes.

[005] As imunoterapias de câncer são desejáveis visto que são altamente específicas e podem facilitar a destruição de células de câncer usando o próprio sistema imunológico do paciente. As proteínas de fusão tais como engatadores de célula T biespecíficos são imunoterapias de câncer descritas na literatura que se ligam às células do tumor e células T para facilitar a destruição de células do tumor. As células T são os principais efetores do sistema imunológico adaptativo que atacam células estranhas, bem como células hospedeiras que apresentam peptídeos mutantes ou expressos incorretamente. As células alvejadas por células T podem ser infectadas por vírus, de modo que expressem proteínas estranhas, ou malignas, em que podem expressar proteínas mutantes. As células T reconhecem células-alvo através de seus peptídeos intracelulares engatadores de receptor de células T (TCR) apresentados por proteínas do complexo principal de histocompatibilidade em células-alvo. Células T individuais tipicamente reconhecem células-alvo contendo complexos de MHC-peptídeo específicos, porém agentes inovadores foram desenvolvidos que usurpam e amplificam este processo natural para benefício terapêutico. Os engatadores de células T biespecíficos ligam sítio de ligação a antígeno (ou sítios de ligação a antígeno) de antígenos associados a tumor a sítio de ligação a antígeno (ou sítios de ligação a antígeno) de componentes do complexo de TCR para redirecionar a atividade de células T para as células-alvo desejadas independentemente de reconhecimento de peptídeo-MHC nativo. Por exemplo, Blincyto é um engatador de células T aprovado pela FDA que alveja CD19 em células B malignas.

[006] As células T podem também ser manipuladas para expressar receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conferem às mesmas capacidades

de reconhecimento de alvo de seu CAR. Os CARs contêm sítio de ligação a antígeno (ou sítios de ligação a antígeno) a antígenos associados a tumor ligados a domínios de ativação de células T. Estas células T de CAR podem também ser empregadas para alvejar células malignas, e algumas foram aprovadas pela FDA para uso contra malignidades de células B.

[007] Os antibióticos que se ligam a certos antígenos associados a tumor e a certas células imunes foram descritos na literatura. *Consultar, por exemplo,* o documento nº WO 2016/134371 e o documento nº WO 2015/095412. Os conjugados anticorpo-fármaco ou imunocitocinas que usam sítios de ligação a antígeno que alveja antígenos associados a tumor para liberar agentes tóxicos ou citocinas imunomoduladoras a células-alvo específicas.

[008] As células exterminadoras naturais (NK) são um componente do sistema imunológico nato e constituem aproximadamente 15% de linfócitos de circulação. As células NK infiltram virtualmente todos os tecidos e foram originalmente caracterizadas por sua capacidade de exterminar células do tumor de modo eficaz sem a necessidade de sensibilização anterior. As células NK ativadas exterminam células-alvo por meios similares às células T citotóxicas *isto é,* por meio de grânulos citolíticos que contêm perforina e granzimas bem como por meio de vias de receptor de morte. As células NK ativadas também secretam citocinas inflamatórias tais como IFN-gama e quimiocinas que promovem o recrutamento de outros leucócitos para o tecido-alvo.

[009] As células NK respondem a sinais através de uma variedade de receptores de ativação e inibidores em sua superfície. Por exemplo, quando as células NK encontram autocélulas saudáveis, sua atividade é inibida através da ativação dos receptores tipo imunoglobulina de célula exterminadora (KIRs). Alternativamente, quando as células NK encontram células estranhas ou células de câncer, as mesmas são ativadas por meio de seus receptores de ativação *(por*

exemplo, NKG2D, NCRs, DNAM1). As células NK também são ativadas pela região constante de algumas imunoglobulinas através de receptores de CD 16 em sua superfície. A sensibilidade geral de células NK à ativação depende da soma de sinais estimulantes e inibidores.

[010] CD33 é um membro das lectinas semelhantes à imunoglobulina de ligação a ácido siálico. Como um receptor transmembranar expresso principalmente em células de linhagem mieloide, o CD33 modula as respostas inflamatórias e imunológicas através de um efeito atenuante nas vias de sinalização ativadas por tirosina quinase. Por exemplo, o CD33 revelou suprimir constitutivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1β, TNF-α e IL-8 por monócitos humanos.

[011] O CD33 está associado a cânceres hematopoiéticos. O mesmo é amplamente expresso em blastos de quase todas as leucemias mieloides agudas (AML). Além disso, as células-tronco hematopoiéticas e/ou progenitoras são consideradas $CD33^{+}$, implicando que a terapia dirigida por CD33 poderia potencialmente erradicar células-tronco e/ou progenitoras malignas em tais casos, enquanto poupa células-tronco hematopoéticas normais. Além de sua expressão em AML, o CD33 é encontrado noutras neoplasias mieloides (por exemplo, síndromes mielodisplásicas e neoplasias mieloproliferativas) e em subconjuntos de leucemias linfoblásticas agudas (ALL)/linfomas linfoblásticos de células B e células T. Este padrão de expressão levou ao uso de produtos terapêuticos dirigidos por CD33 em pacientes com malignidades, incluindo AML, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crônica, crise blástica mieloide de leucemia mieloide crônica e ALLs.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[012] Num aspecto, a invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33

Cinomolgo/Rhesus (cino). Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino). Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 humano, porém não reconhece e/ou se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 cino. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano do tipo selvagem *(por exemplo,* que tem a sequência de aminoácidos identificada pela Sequência de Referência NCBI: NP_001763.3), porém não o alelo R69G de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo em CD33 humano que inclui R69. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno incluindo um domínio variável de cadeia pesada que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, independentemente do perfil de glicosilação do CD33 alvejado.

[013] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33 cino, de modo que os epítopos sejam exclusivos em comparação com os epítopos alvejados por um ou mais anticorpos anti-CD33 conhecidos na técnica. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33 cino, e mostra reatividade cruzada de CD33 humano ou cino e ligação de alta afinidade ao CD33 alvo.

[014] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio

variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGS EKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVY YGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 1]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada inclui sequências de aminoácidos FTFSSYGMS [SEQ ID NO: 21] como a primeira região determinante de complementaridade 1 (“CDR1”), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] como a segunda CDR (“CDR2”) e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 23] como a terceira CDR (“CDR3”) da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada inclui sequências de aminoácidos SYGMS [SEQ ID NO: 434] como a primeira região determinante de complementaridade 1 (“CDR1”), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] como a segunda CDR (“CDR2”) e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 435] como a terceira CDR (“CDR3”) da SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGV PSRFSGSGSGTEFTLTTSSLQPDDFATYYCQQYESFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 2]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 24] como CDR1, DASSLES [SEQ ID NO: 25] como CDR2 e QQYESFPT [SEQ ID NO: 26] como CDR3 da SEQ ID NO: 2.

[015] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 21, 22 e 23, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 434, 22 e 435, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 24, 25, e 26, respectivamente.

[016] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDG SEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ GTMVTVSS [SEQ ID NO: 3]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 3. Em

algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 27] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 29] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] como CDR2 e PLNAGELDV [SEQ ID NO: 436] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico, pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQ SPSTLS AS VGDRVTITCRASQ SIS SWLAWYQQKPGKAPKLLIYEAS
SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 4]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 30] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 31] como CDR2 e QQLESYPLT [SEQ ID NO: 32] como CDR3 da SEQ ID NO: 4.

[017] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos das SEQ ID NO;4 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 27, 28 e 29, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 181, 28 e 436, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 30, 31, e 32, respectivamente.

[018] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% *(por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGE STYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVY YGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 5]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSKYTMS [SEQ ID NO: 33] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 35] como CDR3 da SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos KYTMS [SEQ ID NO: 183] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ

ID NO: 34] como CDR2 e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 184] como CDR3 da SEQ ID NO: 5. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 6]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 36] como CDR1, KASSLES [SEQ ID NO: 37] ou KASSLE [SEQ IDNO:185] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ IDNO:38] como CDR3 da SEQ ID NO: 6.

[019] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e um

domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 33, 34 e 35, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 183, 34 e 184, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 36, 37 e 38, respectivamente, ou CDRs 1 a 3 que têm as sequências das SEQ ID NOs: 36, 185, e 38, respectivamente.

[020] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPS WGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYF DLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 7]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] como CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] como CDR2 e EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO 41] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44] como CDR3 da SEQ ID NO: 8.

[021] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 39, 40 e 41, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 437, 40 e 438, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 42, 43, e 44, respectivamente.

[022] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDG SEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ

GTMVTVSS [SEQ ID NO: 9]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFGSYWMS [SEQ ID NO: 45] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 47] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e RPLNAGELDV [SEQ ID NO: 182] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 10]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10, que inclui sequências de

aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 48] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 49] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 50] como CDR3 da SEQ ID NO: 10.

[023] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 45, 46 e 47, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 181, 46 e 182, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 48, 49, e 50, respectivamente.

[024] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGS EKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQG TMVTVSS [SEQ ID NO: 11]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFPSYWMS [SEQ ID NO: 51] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 53] como CDR3 da SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e PLNAGELDV [SEQ ID NO: 439] como CDR3 da SEQ ID NO: 11. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo

menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 12]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 54] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 55] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ IDNO:56] como CDR3 da SEQ ID NO: 12.

[025] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 51, 52 e 53, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 181, 52 e 439, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as

sequências das SEQ ID NOs: 54, 55, e 56, respectivamente.

[026] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSR GSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGK GTTVTVSS [SEQ ID NO: 13]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFGTYYMH [SEQ ID NO: 57] como CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] como CDR2 e ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 59] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos TYYMH [SEQ ID NO: 440] como CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] como CDR2 e GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 441] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG

VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 14]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 61] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62] como CDR3 da SEQ ID NO: 14.

[027] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 57, 58 e 59, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 440, 58 e 441, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 60, 61, e 62, respectivamente.

[028] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFS S YAMSWVRQAPGKGLEWVS SIS S S SEG IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYY GMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 15]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora

sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 63] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 65] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYAMS [SEQ ID NO: 442] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 443] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 16]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, que inclui sequências de aminoácidos RASNSISSWLA [SEQ ID NO: 66] como CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO: 67] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 68] como CDR3 da SEQ ID NO: 16.

[029] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 63, 64 e 65, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 442, 64 e 443, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 66, 67, e 68, respectivamente.

[030] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINTDG SEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFD YWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 17]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 17. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 69] como CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] como CDR2 e ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 71] como CDR3 da SEQ ID NO: 17. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] como CDR2 e DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 444] como CDR3 da SEQ ID NO: 17. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 é

combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 18]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18, que inclui sequências de aminoácidos RASQVIYSYLN [SEQ ID NO: 72] como CDR1, AASSLKS [SEQ ID NO: 73] como CDR2 e QQVYDTPLT [SEQ ID NO: 74] como CDR3 da SEQ ID NO: 18.

[031] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, *por exemplo,* um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 18; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 69, 70 e 71, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 181, 70 e 444, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 72, 73, e 74, respectivamente.

[032] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio

variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQG TTVTVSS [SEQ ID NO: 19]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 19. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSISSTDYYWG [SEQ ID NO: 75] como CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] como CDR2 e ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 77] como CDR3 da SEQ ID NO: 19. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos STDYYWG [SEQ ID NO: 445] como CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] como CDR2 e ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 446] como CDR3 da SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 20]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo

menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ÍD NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20, que inclui sequências de aminoácidos RASHSVYSYLA [SEQ ID NO: 78] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 79] como CDR2 e QQYDNLPT [SEQ ID NO: 80] como CDR3 da SEQ ID NO: 20.

[033] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que têm as sequências das SEQ ID NOs: 75, 76 e 77, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 445, 76 e 446, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 78, 79, e 80, respectivamente.

[034] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYAMS [SEQ ID NO: 304] como CDR1, AISASGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 305] como CDR2 e PRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO: 306] como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 528] como CDR1, AISASGGSTYYADSVKG

[SEQ ID NO: 305] como CDR2 e ARPRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO: 529] como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO: 307] como CDR1, GASSRAT [SEQ ID NO: 308] como CDR2 e QQASSSPPT [SEQ ID NO: 309] como CDR3 da SEQ ID NO: 267.

[035] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada

que tem as sequências das SEQ ID NOs: 304, 305 e 306, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 528, 305 e 529, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 307, 308, e 309, respectivamente.

[036] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYAMS [SEQ ID NO: 310] como CDR1, GISGSGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 311] como CDR2 e EGHSSSYYDHAFDI [SEQ ID NO: 312] como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 530] como CDR1, GISGSGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 311] como CDR2 e AREGHSSSYYDHAFDI [SEQ ID NO: 531] como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo

pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSDYLA [SEQ ID NO: 313] como CDR1, GASSRAT [SEQ ID NO: 314] como CDR2 e QQHSSAPPT [SEQ ID NO: 315] como CDR3 da SEQ ID NO: 269.

[037] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 310, 311 e 312, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 530, 311 e 531, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 313, 314, e 315, respectivamente.

[038] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYYWS [SEQ ID NO: 316] como CDR1, SIYYSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 317] como CDR2 e VGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO: 318] como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências

de aminoácidos GSISSYYWS [SEQ ID NO: 532] como CDR1, SIYYSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 317] como CDR2 e ARVGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO: 533] como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO: 319] como CDR1, GASSRAT [SEQ ID NO: 320] como CDR2 e QQASSSPPT [SEQ ID NO: 321] como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[039] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 271 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 316, 317 e 318, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 532, 317 e 533, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 319, 320, e 321, respectivamente.

[040] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GYYWS [SEQ ID NO: 322] como CDR1, EIDHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 323] como CDR2 e QGIHGLRYFDL [SEQ ID NO: 324] como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSFSGYYWS [SEQ ID NO: 534] como CDR1, EIDHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 323] como CDR2 e ARQGIHGLRYFDL [SEQ ID NO: 535] como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 325] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 326] como CDR2 e QQDHNFPYT [SEQ ID NO: 327] como CDR3 da SEQ ÍD NO:273.

[041] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 322, 323 e 324, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 534, 323 e 535, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 325, 326, e 327, respectivamente.

[042] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 328] como CDR1, NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 329] como CDR2 e EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 330] como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em algumas

modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 536] como CDR1, NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 329] como CDR2 e AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 537] como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275, que inclui sequências de aminoácidos RASQSÍSSYLN [SEQ 1D NO 331] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 332] como CDR2 e QQQYVTPIT [SEQ ID NO: 333] como CDR3 da SEQ ID NO: 275.

[043] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 e um

domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 328, 329 e 330, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 536, 329 e 537, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 331, 332, e 333, respectivamente.

[044] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 334] como CDR1, NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 335] como CDR2 e EGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO: 336] como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 538] como CDR1, NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 335] como CDR2 e AREGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO: 539] como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277, que inclui sequências de aminoácidos RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 337] como CDRI, AASNLQS [SEQ ID NO: 338] como CDR2 e QQKLSLPLT [SEQ ID NO: 339] como CDR3 da SEQ ÍD NO:277.

[045] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 334, 335 e 336, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 538, 335 e 539, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 337, 338, e 339, respectivamente.

[046] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SGGYYWS [SEQ ID NO: 340] como CDR1, SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 341] como CDR2 e

DRLDYSYNYGMDV [SEQ ID NO: 342] como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSISSGGYYWS [SEQ ID NO: 540] como CDR1, SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 341] como CDR2 e ARDRLDYSYNYGMDV [SEQ ID NO: 541] como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSYLN [SEQ ID NO 343] como CDR1, GASSLQS [SEQ ID NO: 344] como CDR2 e QQVYSAPFT [SEQ ID NO: 345] como CDR3 da SEQ ÍD NO:279.

[047] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 e um

domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 340, 341 e 342, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 540, 341 e 541, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 343, 344, e 345, respectivamente.

[048] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SGYYWG [SEQ ID NO: 346] como CDR1, SIYHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 347] como CDR2 e LPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO: 348] como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YSISSGYYWG [SEQ ID NO: 542] como CDR1, SIYHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 347] como CDR2 e ARLPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO: 543] como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSYLA [SEQ ID NO 349] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 350] como CDR2 e QQVDNYPPT [SEQ 1D NO:351] como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

[049] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 346, 347 e 348, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 542, 347 e 543, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 349, 350, e 351, respectivamente.

[050] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 352] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 353] como CDR2 e

DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 354] como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 544] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 353] como CDR2 e ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 545] como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui sequências de aminoácidos RASQS1SSYLN [SEQ ID NO: 355] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 356] como CDR2 e QQVYDTPLT [SEQ ÍD NO:357] como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[051] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia

pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 352, 353 e 354, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 544, 353 e 545, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 355, 356, e 357, respectivamente.

[052] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SSSYYWG [SEQ ID NO: 358] como CDR1, SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 359] como CDR2 e ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 360] como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSISSSSYYWG [SEQ ID NO: 546] como CDR1, SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 359] como CDR2 e ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 547] como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de

anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 361] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 362] como CDR2 e QQYDNLPT [SEQ ID NO: 363] como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[053] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 358, 359 e 360, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 546, 359 e 547, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 361, 362, e 363, respectivamente.

[054] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYAIS [SEQ ID

NO: 364] como CDR1, SIIPIFGTANYAQKFQG [SEQ ID NO: 365] como CDR2 e EVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO: 366] como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GTFSSYAIS [SEQ ID NO: 548] como CDR1, SIIPIFGTANYAQKFQG [SEQ ID NO: 365] como CDR2 e AREVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO: 549] como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSYLA [SEQ ID NO 367] como CDR1, DASKRAT [SEQ ID NO: 368] como CDR2 e QQSSNHPST [SEQ ID NO: 369] como CDR3 da SEQ ID NO: 287.

[055] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal,

por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 364, 365 e 366, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 548, 365 e 549, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 367, 368, e 369, respectivamente.

[056] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYYMH [SEQ ID NO: 370] como CDR1, IINPSGGSTTYAQKFQG [SEQ ID NO: 371] como CDR2 e EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 372] como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFTSYYMH [SEQ ID NO: 550] como CDR1, IINPSGGSTTYAQKFQG [SEQ ID NO: 371] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 551] como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ

ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLHSNGYNYLD [SEQ ID NO: 373] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO 374] como CDR2 e MQALGVPLT [SEQ ÍD NO:375] como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

[057] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 370, 371 e 372, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 550, 371 e 551, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 373, 374, e 375, respectivamente.

[058] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio

variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GYYMH [SEQ ID NO: 376] como CDR1, MINPYGGSTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 377] como CDR2 e EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 378] como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSGYYMH [SEQ ID NO: 552] como CDR1, MINPYGGSTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 377] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 553] como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 379] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 380] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 381] como CDR3 da SEQ ID NO: 291.

[059] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está

compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 376, 377 e 378, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 552, 377 e 553, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 379, 380, e 381, respectivamente.

[060] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos IYYMH [SEQ ID NO: 382] como CDR1, IINPSSGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 383] como CDR2 e GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 384] como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFEIYYMH [SEQ ID NO: 554] como CDR1, IINPSSGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 383] como CDR2 e ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 555] como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO 385] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 386] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 387] como CDR3 da SEQ ID NO: 293.

[061] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 382, 383 e 384, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 554, 383 e 555, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 385, 386, e 387, respectivamente.

[062] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo

menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GYWMS [SEQ ID NO: 388] como CDR1, NINQDGSEEYYVDSVKG [SEQ ID NO: 389] como CDR2 e EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 390] como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFGGYWMS [SEQ ID NO: 556] como CDR1, NINQDGSEEYYVDSVKG [SEQ ID NO: 389] como CDR2 e AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 557] como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295, que inclui sequências de aminoácidos RASQSIYNYLN [SEQ ID NO 391] como CDR1, AASNLHS [SEQ ID NO: 392] como CDR2 e QQAFHVPIT [SEQ ID NO: 393] como CDR3 da SEQ ID NO: 295.

[063] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 388, 389 e 390, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 556, 389 e 557, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 391, 392, e 393, respectivamente.

[064] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GYWMS [SEQ ID NO: 394] como CDR1, NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 395] como CDR2 e EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 396] como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFPGYWMS [SEQ ID NO: 558] como CDR1, NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 395] como CDR2 e AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 559] como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia

pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297, que inclui sequências de aminoácidos RASQSIYNYLN [SEQ ID NO: 397], como CDR1, AASSTQS [SEQ ID NO: 398] como CDR2 e QQAFHVPIT [SEQ ID NO: 399] como CDR3 da SEQ ID NO: 297.

[065] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 394, 395 e 396, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 558, 395 e 559, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 397, 398, e 399, respectivamente.

[066] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298. Em

algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 400] como CDR1, NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 401] como CDR2 e DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 402] como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 560] como CDR1, NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 401] como CDR2 e ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 561] como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% *(por exemplo,* 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299, que inclui sequências de aminoácidos RASQS1YYYLN fSEQ ID NO: 403] como CDR1, AASSRQS fSEQ ID NO: 404] como CDR2 e QQVYDTPLT [SEQ ÍD NO:405] como CDR3 da SEQ ID NO:

299.

[067] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 400, 401 e 402, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 560, 401 e 561, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 403, 404, e 405, respectivamente.

[068] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos NYYMH [SEQ ID NO: 406] como CDR1, WINPFSGGTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 407] como CDR2 e DVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO: 408] como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSNYYMH [SEQ ID NO: 562] como CDR1, WINPFSGGTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 407] como CDR2 e ARDVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO: 563] como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com

capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, que inclui sequências de aminoácidos EASKGISSWLA [SEQ ID NO 409] como CDR1, AASDLQS [SEQ ID NO: 410] como CDR2 e QQAFLFPPT [SEQ ID NO: 411] como CDR3 da SEQ ÍD NO 301.

[069] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 406, 407 e 408, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 562, 407 e 563, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 409, 410, e 411, respectivamente.

[070] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWIG [SEQ ID NO: 412] como CDR1, SIYPGDSDTRYSPSFQG [SEQ ID NO: 413] como CDR2 e ELAYGDYKGGVDY [SEQ ID NO: 414] como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YSFTSYWIG [SEQ ID NO: 564] como CDR1, SIYPGDSDTRYSPSFQG [SEQ ID NO: 413] como CDR2 e ARELAYGDYKGGVDY [SEQ ID NO: 565] como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, que inclui sequências de aminoácidos RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO: 415] como CDR1, GASSRAT [SEQ ID

NO: 416] como CDR2 e QQLDSPPPT [SEQ ID NO: 417] como CDR3 da SEQ ID NO: 303.

[071] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno está compreendido dentro de um anticorpo, por exemplo, um anticorpo monoclonal, por exemplo, um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303 ou um anticorpo que compreende CDRs 1 a 3 de cadeia pesada que tem as sequências das SEQ ID NOs: 412, 413 e 414, respectivamente, ou as SEQ ID NOs: 564, 413 e 565, respectivamente; e CDRs 1 a 3 de cadeia leve que têm as sequências das SEQ ID NOs: 415, 416, e 417, respectivamente.

[072] Um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo das SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 e/ou 302 pode ser, opcionalmente, acoplado a uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico a uma região constante de anticorpo, tal como uma região constante de IgG incluindo domínios de dobradiça, CH2 e CH3 com ou sem domínio CH1. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo, tal como uma região constante de anticorpo humana, uma região constante de IgG1 humana, uma região constante de IgG2 humana, uma região constante de IgG3 humana ou uma região constante de IgG4 humana. Em algumas outras modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo de outro mamífero, tal como coelho, cão, gato,

camundongo ou cavalo. Uma ou mais mutações podem ser incorporadas na região constante em comparação com uma região constante de IgG1 humana, por exemplo, em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e/ou K439. Substituições exemplificativas incluem, por exemplo, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D e K439E.

[073] Em certas modalidades, a região variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 (**Ab1-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 (**Ab1-V_L**).

[074] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 (**Ab2-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 (**Ab2-V_L**).

[075] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 (**Ab3-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 (**Ab3-V_L**).

[076] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 (**Ab4-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 (**Ab4-V_L**).

[077] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 (**Ab5-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 (**Ab5-V_L**).

[078] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 (**Ab6-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12 (**Ab6-V_L**).

[079] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 (**Ab7-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14 (**Ab7-V_L**).

[080] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 (**Ab8-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16 (**Ab8-V_L**).

[081] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 (**Ab9-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18 (**Ab9-V_L**).

[082] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 (**Ab10-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20 (**Ab10-V_L**).

[083] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 (**Ab11-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267 (**Ab11-V_L**).

[084] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 (**Ab12-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269 (**Ab12-V_L**).

[085] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 (**Ab13-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271 (**Ab13-V_L**).

[086] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 (**Ab14-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273 (**Ab14-V_L**).

[087] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 (**Ab15-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275 (**Ab15-V_L**).

[088] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 (**Ab16-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277 (**Ab16-V_L**).

[089] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 (**Ab17-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279 (**Ab17-V_L**).

[090] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280

(**Ab18-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281 (**Ab18-V_L**).

[091] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 (**Ab19-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283 (**Ab19-V_L**).

[092] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 (**Ab20-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285 (**Ab20-V_L**).

[093] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 (**Ab21-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287 (**Ab21-V_L**).

[094] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 (**Ab22-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289 (**Ab22-V_L**).

[095] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 (**Ab23-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291 (**Ab23-V_L**).

[096] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 (**Ab24-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293 (**Ab24-V_L**).

[097] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de

imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 (**Ab25-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295 (**Ab25-V_L**).

[098] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 (**Ab26-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297 (**Ab26-V_L**).

[099] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 (**Ab27-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299 (**Ab27-V_L**).

[0100] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 (**Ab28-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301 (**Ab28-V_L**).

[0101] Em certas modalidades, a região e variável de cadeia pesada de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 (**Ab29-V_H**), e a região variável de cadeia leve de imunoglobulina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303 (**Ab29-V_L**).

[0102] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno CD33 humano incluindo um domínio variável de cadeia pesada, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, ou 302, e compreende adicionalmente um segundo sítio de ligação a antígeno igual ou diferente do sítio de ligação a antígeno que se liga a

CD33 humano.

[0103] Em certas modalidades, qualquer um dos anticorpos isolados anteriores tem uma K_D de 1 nM ou menos, 5 nM ou menos ou 12 nM ou menos para domínio extracelular de CD33 humano, como medido por ressonância plasmônica de superfície (SPR) (*por exemplo*, usando o método Biacore descrito no Exemplo 1 *infra*) ou por interferometria de camada biológica (BLI) (*por exemplo*, usando o método Octet descrito no Exemplo 1 *infra*), e/ou se liga a CD33 de um fluido corporal, tecido e/ou célula de um indivíduo. Em certas modalidades, qualquer um dos anticorpos isolados anteriores tem uma K_d (*ou seja*, constante de dissociação, também chamada de K_{off}) igual ou menor que 1×10^{-5}, 1×10^{-4}, 1×10^{-3}, 5×10^{-3}, 0,01, 0,02 ou 0,05 1/s, como medida por SPR (*por exemplo*, usando o método Biacore descrito no Exemplo 1 *infra*) ou por BLI (*por exemplo*, usando o método Octet descrito no Exemplo 1 *infra*).

[0104] Em modalidades específicas de qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação dos mesmos, fornecidos no presente documento, o anticorpo é um anticorpo monoclonal, um anticorpo quimérico, um diacorpo, um framento Fab, um fragmento Fab' ou fragmento F(ab')2, um Fv, um anticorpo biespecífico, um Fab2 biespecífico, um (mab)2 biespecífico, um anticorpo humanizado, um anticorpo humano artificialmente gerado, acoplador de célula T biespecífica, acoplador de célula NK biespecífica, um anticorpo de cadeia simples (por exemplo, fragmento Fv de cadeia simples ou scFv), triomab, IgG *knobs-into-holes* (kih) com cadeia leve comum, crossmab, IgG orto-Fab, DVD-Ig, 2 em 1-IgG, IgG-scFv, sdFv2-Fc, bi-nanocorpo, tandAb, anticorpo de realvejamento de afinidade dupla (DART), DART-Fc, scFv-HSA-scFv (em que HSA = albumina sérica humana) ou *dock-and-lock* (DNL)-Fab3.

[0105] Num outro aspecto, a invenção fornece um ou mais ácidos nucleicos isolados que compreendem sequências que codificam uma região variável de

cadeia pesada de imunoglobulina e/ou de cadeia leve de imunoglobulina de qualquer um dos anticorpos anteriores. A invenção fornece um ou mais vetores de expressão que expressam a região variável de cadeia pesada de imunoglobulina e/ou de cadeia leve de imunoglobulina de qualquer um dos anticorpos anteriores. De modo similar, a invenção fornece células hospedeiras que compreendem um ou mais vetores de expressão e/ou ácidos nucleicos isolados anteriores.

[0106] São também fornecidas formulações incluindo qualquer uma das proteínas que incluem um domínio de ligação a CD33 descritas no presente documento e métodos de intensificação de morte de células tumorais usando estas proteínas e/ou formulações.

[0107] Num outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um câncer, por exemplo, um câncer associado a CD33, num indivíduo. O método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma proteína contendo qualquer domínio de ligação a CD33 descrito no presente documento, por exemplo, um anticorpo anti-CD33, para tratar o câncer no indivíduo.

[0108] Num outro aspecto, a invenção fornece um método de inibição de crescimento de câncer, por exemplo, o crescimento de um câncer associado a CD33, num indivíduo. O método compreende expor o indivíduo a uma quantidade eficaz de uma proteína contendo qualquer domínio de ligação a CD33 descrito no presente documento, por exemplo, um anticorpo anti-CD33, para inibir o crescimento de câncer no indivíduo.

[0109] Outro aspecto da invenção fornece um método para tratar câncer num paciente. O método compreende administrar a um paciente que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma proteína contendo qualquer domínio de ligação a CD33 descrito no presente documento. Os

cânceres exemplificativos para tratamento usando a proteína incluem, por exemplo, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em AML, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crônica, crise blástica mieloide de leucemia mieloide crônica e ALLs.

[0110] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487 e SEQ ID NO: 488.

[0111] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende um scFv ligado a um domínio Fc de anticorpo, em que o scFv ligado ao domínio Fc de anticorpo é representado por uma sequência selecionada da SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237,

SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242 e SEQ ID NO: 243.

[0112] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência selecionada da SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 244 e SEQ ID NO: 245.

[0113] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219,

SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484.

[0114] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou

100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242 e SEQ ID NO: 243. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242 e SEQ ID NO: 243. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína divulgada no presente documento que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242 e SEQ ID NO: 243.

[0115] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma formulação que compreende uma proteína como divulgada no presente documento, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0116] Um outro aspecto da presente invenção fornece um ácido nucleico que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o ácido nucleico compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um scFv de ligação

a Cd33 que compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484; uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio transmembranar; e uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio de sinalização intracelular.

[0117] Um outro aspecto da presente invenção fornece um CAR que compreende um scFv de ligação a CD33 que compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ

ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484; um domínio transmembranar; e um domínio de sinalização intracelular.

[0118] Em certas modalidades do ácido nucleico ou do CAR, o scFv de ligação a CD33 compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, o scFv de ligação a CD33 compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ

ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, o scFv de ligação a CD33 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484.

[0119] Em certas modalidades, o domínio transmembranar é selecionado das regiões transmembranares da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD152 e CD154. Em certas

modalidades, o scFv de ligação a CD33 é conectado ao domínio transmembranar por uma região de dobradiça.

[0120] Em certas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização primário que compreende um domínio de sinalização funcional de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12 Em certas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulatório que compreende um domínio de sinalização funcional de um receptor coestimulatório Em certas modalidades, o receptor coestimulatório é selecionado do grupo que consiste em OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, um ligante que se liga a CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS e 4-1BB (CD137), ou qualquer combinação dos mesmos.

[0121] Um outro aspecto da presente invenção fornece um vetor que compreende o ácido nucleico. Em certas modalidades, o vetor é um vetor viral (*por exemplo*, vetor AAV, vetor lentiviral ou vetor adenoviral).

[0122] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma célula efetora imune que expressa o CAR como divulgado no presente documento. Em certas modalidades, o CAR é expresso na membrana plasmática da célula. Um outro aspecto da presente invenção fornece uma célula efetora imune que compreende o ácido nucleico que codifica o CAR como divulgado no presente documento. É também fornecida uma célula efetora imune que compreende o vetor que compreende o ácido nucleico. Em certas modalidades, a célula efetora imune é uma célula T (*por exemplo*, célula T $CD8^+$, célula T $CD4^+$ ou célula NKT). Em determinadas modalidades, a célula efetora é uma célula NK.

[0123] Um outro aspecto da presente invenção fornece um acoplador de células T biespecífico dirigido a CD33/CD3 que compreende uma proteína que

compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um acoplador de células T biespecífico dirigido a CD33/CD3 que compreende uma proteína que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO:

470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um acoplador de células T biespecífico dirigido a CD33/CD3 que compreende uma proteína que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um acoplador de células T biespecífico dirigido a CD33/CD3 que compreende uma proteína que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO:

454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484.

[0124] Um outro aspecto da presente invenção fornece um conjugado anticorpo-fármaco que compreende uma proteína que compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um conjugado anticorpo-fármaco que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209,

SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um conjugado anticorpo-fármaco que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um conjugado anticorpo-fármaco

que compreende uma proteína que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente uma porção química de fármaco selecionada a partir de auristatina, N-acetil-γ caliceamicina, maitansinoide, pirrolobenzodiazepina e SN-38.

[0125] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma imunocitocina que compreende uma sequência pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ

ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484 conectada a uma citocina. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma imunocitocina que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484 conectada a uma citocina. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma imunocitocina que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448,

SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484 conectada a uma citocina. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma imunocitocina que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484 conectada a uma citocina. Em certas modalidades, a citocina é selecionada de IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, TNF e IFNα.

[0126] Um outro aspecto da presente invenção fornece um método de tratamento de um câncer que expressa CD33, sendo que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma proteína ou

formulação da mesma divulgada no presente documento a um indivíduo que precisa do mesmo. Em certas modalidades, o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou formulação do mesmo a um indivíduo que precisa do mesmo. Em certas modalidades, o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo monoclonal ou formulação do mesmo a um indivíduo que precisa do mesmo. Em certas modalidades, o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um acoplador ou formulação do mesmo a um indivíduo que precisa do mesmo.

[0127] Em certas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásica (MDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), neoplasmas mieloproliferativos (MPNs), linfoma, linfomas não Hodgkin e linfoma de Hodgkin clássico Em certas modalidades, a AML é selecionada a partir de leucemia mieloblástica aguda não diferenciada, leucemia mieloblástica aguda com maturação mínima, leucemia mieloblástica aguda com maturação, leucemia pró-mielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia basofílica aguda, panmielose aguda com fibrose e neoplasma de células dendríticas plasmacitoide blástico (BPDCN) Em certas modalidades, a AML é caracterizada pela expressão de CLL-1 nas célula-tronco de leucemia AML (LSCs). Em certas modalidades, as LSCs expressam adicionalmente um marcador de membrana selecionado a partir de CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 e CD96.

[0128] Em certas modalidades, a AML é uma doença residual mínima (MRD). Em certas modalidades, a MRD é caracterizada pela presença ou ausência de uma mutação selecionada a partir de FLT3-ITD ((duplicações

internas em tandem (ITD) de (tirosina quinase semelhante a Fms 3), MPN1 (Nucleofosmina 1), DNMT3A (gene DNA metiltransferase DNMT3A) e IDH (Isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2)). Em certas modalidades, a MDS é selecionada a partir de MDS com displasia multilinhagem (MDS-MLD), MDS com displasia de linhagem única (MDS-SLD), MDS com sideroblastos em anel (MDS-RS), MDS com blastos em excesso (MDS-EB), MDS com del(5q) isolado e MDS não classificada (MDS-U) Em certas modalidades, a MDS é uma MDS primária ou uma MDS secundária.

[0129] Em certas modalidades, a ALL é selecionada a partir de leucemia linfoblástoca aguda de células B (B-ALL) e leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). Em certas modalidades, o MPN é selecionado a partir de policitemia vera, trombocitemia essencial (ET) e mielofibrose. Em certas modalidades, o linfoma não Hodgkin é selecionado a partir de linfoma de células B e linfoma de células T. Em certas modalidades, o linfoma é selecionado a partir de leucemia linfocítica crônica (CML), linfoma linfoblástica (LPL), linfoma difuso de células B grandes (LDGCB), linfoma de Burkitt (BL), linfoma mediastinal de células B grandes primário (BLPM), linfoma folicular, linfoma de célula do manto, leucemia de células pilosas, mieloma de células plasmáticas (PCM) ou mieloma múltiplo (MM), neoplasmas T/NK maduros e neoplasmas histiocíticos.

[0130] Estes e outros aspectos e vantagens da invenção são ilustrados pelas seguintes figuras, descrição detalhada e reivindicações.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0131] A invenção pode ser mais completamente compreendida com referência aos desenhos a seguir.

[0132] A **Figura 1** mostra uma representação estrutural do domínio extracelular de domínio extracelular de CD33 humano (ECD). O ECD de CD33 contém dois domínios prominentes: domínio V distal e domínio C proximal de

membrana. A interface de ligação ao ligante está localizada no domínio V. A função do domínio C é desconhecida. O ECD de CD33 é fortemente glicosilado, com 2 sítios de glicosilação ligados a N localizados no domínio V e 3 sítios de glicosilação ligados a N localizados no domínio C. O ECD de CD33 humano contém vários SNPs, com a mutação R69G mais proeminente que é encontrada em 42% dos pacientes. R69G de SNP está no domínio V.

[0133] A **Figura 2** mostra um alinhamento das sequências primárias de CD33 humano e cino de comprimento total (SEQ ID NO: 598 e SQ ID NO:599, respectivamente). O domínio V está sublinhado em azul, o domínio C está sublinhado em verde. A diferença nas sequências está enquadrada em vermelho.

[0134] **As Figuras 3A-3K** mostram perfis de SPR de fragmentos Fab de anticorpos monoclonais de CD33 que se ligam a ECD de CD33 humano medidos por Biacore a 37 ^{o}C. Cada fragmento Fab inclui um clone de ligação a CD33 descrito no presente documento. A Figura 3A é um perfil Biacore de ADI-10159; a Figura 3B é um perfil Biacore de ADI-10177; a Figura 3C é um perfil Biacore de ADI-11776; a Figura 3D é um perfil Biacore de ADI-11801; a Figura 3E é um perfil Biacore de ADI-11807; a Figura 3F é um perfil Biacore de ADI-11809; a Figura 3G é um perfil Biacore de ADI-11815; a Figura 3H é um perfil Biacore de ADI-11819; a Figura 3I é um perfil Biacore de ADI-11830; a Figura 3J é um perfil Biacore de ADI-11835; e a Figura 3K é um perfil Biacore de fragmento Fab de Lintuzumabe.

[0135] **As Figuras 4A-4H** mostram perfis de SPR de fragmentos Fab de anticorpos monoclonais de CD33 que se ligam a ECD de CD33 cino medidos por Biacore a 37 ^{o}C. Cada fragmento Fab inclui um clone de ligação a CD33 descrito no presente documento. A Figura 4A é um perfil Biacore de ADI-10159; a Figura 4B é um perfil Biacore de ADI-10177; a Figura 4C é um perfil Biacore de ADI-11776; a Figura 4D é um perfil Biacore de ADI-11807; a Figura 4E é um perfil Biacore de ADI-11809; a Figura 4F é um perfil Biacore de ADI-11819; a Figura 4G

é um perfil Biacore de ADI-11830; e a Figura 4H é um perfil Biacore de ADI-11835.

[0136] **As Figuras 5A-5T** mostram perfis de SPR de FABs de anticorpos monoclonais de CD33 que se ligam ao domínio V e ao domínio C de CD33 humano medidos a 37 ^{o}C. Cada fragmento Fab inclui um clone de ligação a CD33 descrito no presente documento. As Figuras 5A-5J representam a ligação ao domínio V; os painéis K-T representam a ligação ao domínio C. As Figuras 5A e 5K são perfis Biacore de ADI-10159; as Figuras 5B e 5L são perfis Biacore de ADI-10177; as Figuras 5C e 5M são perfis Biacore de ADI-11776; as Figuras 5D e 5N são perfis Biacore de ADI-11801; as Figuras 5E e 5O são perfis Biacore de ADI-11807; as Figuras 5F e 5P são perfis Biacore de ADI-11809; as Figuras 5G e 5Q são perfis Biacore de ADI-11815; as Figuras 5H e 5R são perfis Biacore de ADI-11819; as Figuras 5I e 5S são perfis Biacore de ADI-11830; e as Figuras 5J e 5T são perfis Biacore de ADI-11835.

[0137] **As Figuras 6A-6D** mostram perfis de SPR de um Fab que compreende ADI-11815 que se liga a domínios diferentes de CD33 humano e CD33 humano que têm uma mutação pontual R69G. **Figura 6**A: Ligação de Fab a ECD de CD33 humano; **Figura 6**B: Ligação de Fab a domínio V; **Figura 6**C: Ligação de Fab a domínio C: **Figura 6D**: Ligação de Fab a CD33 humano que tem R69G.

[0138] **As Figuras 7A-7D** mostram perfis de SPR de um Fab que compreende ADI-11801 que se liga a domínios diferentes de CD33 humano e CD33 humano que têm uma mutação pontual R69G. Figura **7**A: ECD de CD33 humano; Figura **7**B: Domínio V; Figura **7**C: Domínio C Figura **7**D: CD33 humano que tem R69G.

[0139] A **Figura 8** é um gráfico de barras que mostra a ligação de anticorpos monoclonais que compreendem clones de ligação a CD33 a CD33 expressos em células AML humanas Molm-13. O anticorpo de CD33 Lintuzumabe também foi testado, e a intensidade média de fluorescência (MFI) foi plotada. Cinco dos seis anticorpos mostram maior sinal de ligação a CD33 em comparação com

Lintuzumabe.

[0140] A **Figura 9** é um gráfico de barras que mostra a internalização de anticorpos de CD33 em células Molm-13 após 24 horas. Todos os anticorpos de CD33 mostraram internalização similar após 24 horas. Lintuzumabe mostrou internalização ligeiramente maior em comparação com outros anticorpos anti-CD33.

[0141] **As Figuras 10A-10B** mostram a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano expresso em células EL4-hNKG2D e KHYG-1. A Figura 10A mostra a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano recombinantemente expresso em células EL4. A Figura 10B mostra a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano expresso em células KHYG-1. Para cada TriNKET, *fold-over-background* (FOB) de sinal era similar em ambas as células EL4-hNKG2D e células KHYG-1, e a classificação de ligação foi também mantida em ambas as linhagens celulares.

[0142] A **Figura 11** mostra a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a CD33 expresso em células Molm-13 humanas de AML. Quatro clones de ligação a CD33 diferentes foram usados com cinco clones de ligação a NKG2D para formar um total de 20 TriNKETs diferentes. Os domínios de ligação TriNKET a NKG2D não afetam a ligação de clones de ligação a CD33 a CD33.

[0143] A **Figura 12** é um gráfico mostrando que as células NK humanas em repouso são ativadas por TriNKETs de alvejamento de CD33 em co-cultura com células de AML THP-1 que expressam CD33.

[0144] A **Figura 13** é um gráfico de barras mostrando que TriNKETs de CD33 induzem o extermínio mediado por células NK em repouso de células Molm-13 de AML.

[0145] A **Figura 14** é um gráfico de barras mostrando que TriNKETs de CD33 induzem o extermínio mediado por células NK de células THP-1.

[0146] A **Figura 15A** é um gráfico de linhas mostrando que TriNKETs medeiam o extermínio de KHYG-1 de células Molm-13 de AML. A **Figura 15B** é um gráfico de linhas mostrando que TriNKETs medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células Molm-13 humanas de AML.

[0147] A **Figura 16** é um gráfico de linhas mostrando que TriNKETs medeiam o extermínio de KHYG-1 de células EOL-1 de AML.

[0148] A **Figura 17A** é um gráfico de linhas mostrando que TriNKETs medeiam o extermínio de KHYG-1 de células THP-1. A **Figura 17B** é um gráfico de linhas mostrando que TriNKETs medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células THP-1 humanas de AML.

[0149] A **Figura 18** é uma representação de uma proteína de ligação multiespecífica que contém um domínio de ligação a NKG2D (braço direito), um domínio de ligação a CD33 (braço esquerdo), e um domínio Fc ou uma porção do mesmo que se liga a CD16.

[0150] A **Figura 19** é uma representação de um domínio de ligação multiespecífica que inclui um domínio de ligação a NKG2D ou um domínio de ligação a CD33, qualquer um dos quais pode estar num formato de scFv e um domínio Fc ou uma porção do mesmo que se liga a CD16.

[0151] A **Figura 20** é uma representação de um TriNKET sob a forma de Triomab, que é um anticorpo biespecífico trifuncional que mantém um formato semelhante à IgG. Esta quimera consiste em dois semianticorpos, cada um com uma cadeia leve e uma cadeia pesada, que se originam de dois anticorpos parentais.

[0152] A **Figura 21** é uma representação de um TriNKET sob a forma de Cadeia Leve (LC) Comum de KiH, que envolve a tecnologia *knobs-into-holes* (KIHs). KiH é um heterodímero contendo 2 Fabs que se ligam ao alvo 1 e 2, e um Fc estabilizado por mutações de heterodimerização. TriNKET no formato de KiH

pode ser um construto heterodimérico com 2 Fabs que se ligam ao alvo 1 e ao alvo 2, contendo duas cadeias pesadas diferentes e uma cadeia leve comum que se emparelha com ambas as cadeias pesadas.

[0153] A **Figura 22** é uma representação de um TriNKET sob a forma de imunoglobulina de domínio variável duplo (DVD-Ig™), que combina os domínios de ligação alvo de dois anticorpos monoclonais através de ligantes flexíveis de ocorrência natural e produz uma molécula semelhante à IgG tetravalente. DVD-Ig™ é um construto homodimérico em que o domínio variável que alveja o antígeno 2 é fundido com a terminação N de domínio variável de Fab que alveja o Construto de antígeno 1 contém Fc normal.

[0154] A **Figura 23** é uma representação de um TriNKET sob a forma de interface de Fab Ortogonal (Orto-Fab), que é um construto heterodimérico que contém 2 Fabs que se ligam ao alvo 1 e ao alvo 2 fundidos com Fc. O pareamento de LC-HC é garantido por interface ortogonal. A heterodimerização é garantida por mutações no Fc.

[0155] A **Figura 24** é uma representação de um TrinKET no formato de Ig 2 em 1 Ig.

[0156] A **Figura 25** é uma representação de um TriNKET sob a forma de ES, que é um construto heterodimérico contendo dois Fabs diferentes que se ligam ao alvo 1 e ao alvo 2 fundidos com o Fc. A heterodimerização é garantida por mutações de condução eletrostática no Fc.

[0157] A **Figura 26** é uma representação de um TriNKET sob a forma de Permuta de Braço Fab: anticorpos que permutam braços Fab por troca de uma cadeia pesada e uma cadeia leve ligada (meia molécula) com um par de cadeias pesada-leve de outra molécula, resultando em anticorpos biespecíficos. A forma de Permuta de Braço Fab (cFae) é um heterodímero contendo 2 Fabs que se ligam ao alvo 1 e 2, e um Fc estabilizado por mutações de heterodimerização.

[0158] A **Figura 27** é uma representação de um TriNKET sob a forma de SEED Body, que é um heterodímero contendo dois Fabs que se ligam ao alvo 1 e 2, e um Fc estabilizado por mutações de heterodimerização.

[0159] A **Figura 28** é uma representação de um TriNKET sob a forma de LuZ-Y, em que o zíper de leucina é usado para induzir a heterodimerização de duas HCs diferentes. A forma LuZ-Y é um heterodímero contendo dois scFabs diferentes que se ligam ao alvo 1 e 2, fundidos com Fc.

[0160] A **Figura 29** é uma representação de um TriNKET sob a forma de Cov-X-Body.

[0161] **As Figuras 30A-30B** representam TriNKETs sob as formas κλ-Body, que são construtos heterodiméricos com dois Fabs diferentes fundidos com Fc estabilizado por mutações de heterodimerização: Fab1 de alvejamento de antígeno 1 contém LC kappa, enquanto o segundo Fab de alvejamento de antígeno 2 contém LC lambda. A Figura 30A é uma representação exemplificativa de uma forma de um κλ-Body; a Figura 30B é uma representação exemplificativa de outro κλ-Body.

[0162] A **Figura 31** é um construto heterodimérico Oasc-Fab que inclui Fab que se liga ao alvo 1 e scFab que se liga ao alvo 2 fundidos com Fc. A heterodimerização é garantida por mutações no Fc.

[0163] A **Figura 32** é um DuetMab, que é um construto heterodimérico contendo dois Fabs diferentes que se ligam aos antígenos 1 e 2, e Fc estabilizado por mutações de heterodimerização. Fab 1 e 2 contêm pontes S-S diferenciais que garantem o pareamento correto de cadeia leve (LC) e cadeia pesada (HC).

[0164] A **Figura 33** é um CrossmAb, que é um construto heterodimérico com dois Fabs diferentes que se ligam aos alvos 1 e 2 fundidos com Fc estabilizado por heterodimerização. Os domínios CL e CH1 e os domínios VH e VL são trocados, *por exemplo*, CH1 é fundida em linha com VL, enquanto CL é

fundida em linha com VH.

[0165] A **Figura 34** é um Fit-Ig, que é um construto homodimérico em que Fab que se liga ao antígeno 2 é fundido com a terminação N de HC de Fab que se liga ao antígeno 1. O construto contém Fc do tipo selvagem.

[0166] A **Figura 35** é um gráfico que mostra a ligação de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L a NKG2D humano de superfície celular expresso em células EL4.

[0167] **As Figuras 36A-36B** são gráficos que mostram a ligação de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L a linhagens celulares humanas $CD33^+$ de AML Mv4-11 (Figura 36A) e Molm-13 (Figura 36B).

[0168] **As Figuras 37A-37B** são gráficos mostrando a internalização de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L após a incubação com células EOL-1 (Figura 37A) e células Molm-13 (Figura 37B).

[0169] **As Figuras 38A-38D** são gráficos mostrando a lise específica de células humanas de AML Molm-13 (Figura 38A), EOL-1 (Figura 38B) e THP-1 (Figuras 38C e 38D) por células NK humanas em repouso na presença de A49-F3'-TriNKET-I07 e anticorpos monoclonais anti-CD33.

[0170] A **Figura 39** é uma série de citogramas de fluxo que mostra o nível de expressão de CD3, CD8, NKG2D e CD16 em células T $CD8^+$ primárias isoladas.

[0171] **As Figuras 40A-40B** são gráficos mostrando a lise específica de células Molm-13 por células T $CD8^+$ primárias isoladas na presença de A49-F3'-TriNKET-I07, A49-F3'-TriNKET-H76, um TriNKET não alvo ou mAb de I07-F405L (denotado como I07 nas figuras). As células T $CD8^+$ primárias na Figura 40A foram isoladas de CMSPs de doador 1, e as células T $CD8^+$ primárias na Figura 40B foram isoladas de CMSPs de doador 2. As linhas pontilhadas indicam a lise específica de células Molm-13 por células T $CD8^+$ na ausência de TriNKET ou anticorpo.

[0172] **As Figuras 41A-41E** são histogramas mostrando a ligação de A49-

F3'-TriNKET-I07 a células NK (Figura 41A), células T $CD8^+$ (Figura 41B), células T $CD4^+$ (Figura 41C), células B (Figura 41D), e monócitos (Figura 41E) no sangue total humano. As linhas pontilhadas sem preenchimento representam a ligação de A49-F3'-TriNKET-I07 às células; as linhas contínuas com preenchimento representam a ligação de controle de isótipo IgG1 humano às células.

[0173] **As Figuras 42A-42B** são gráficos mostrando a expressão de CD33 em monócitos. A Figura 42A mostra a expressão de CD33 em monócitos de quatro doadores saudáveis (cinza escuro) e Molm-13 (cinza claro). As cinco linhas inferiores são sinais das amostras de células coradas com um anticorpo anti-CD33; as cinco linhas superiores são sinais das mesmas amostras coradas com um anticorpo de isótipo. A Figura 42B mostra a expressão de CD33 em monócitos do mesmo doador antes (cinza claro) e depois (cinza escuro) da seleção negativa para monócitos.

[0174] **As Figuras 43A-43B** são gráficos mostrando a citotoxicidade em longo prazo de células NK contra células Molm-13 de AML e monócitos primários humanos na presença de A49-F3'-TriNKET-I07. A proliferação das células-alvo é plotada contra o tempo de co-cultura com células NK na presença de A49-F3'-TriNKET-I07 ou PMA + ionomicina. A Figura 43A representa os resultados de um experimento usando células NK de um doador, e a Figura 43B representa os resultados de outro experimento usando células NK de um doador diferente.

[0175] A **Figura 44** ilustra um anticorpo triespecífico (TriNKET) que contém um scFv de ligação a CD33, um Fab de alvejamento de NKG2D e um domínio constante de anticorpo heterodimerizado que se liga a CD16. O formato de anticorpo é chamado no presente documento de F3'-TriNKET.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0176] Num aspecto, a invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33

Cinomolgo/Rhesus (cino). Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino). Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 humano, porém não reconhece e/ou se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular de CD33 cino. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo R69G de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo em CD33 humano que inclui R69. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo em CD33 humano que inclui S128. Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno incluindo um domínio variável de cadeia pesada, que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, independentemente do perfil de glicosilação do CD33 alvejado.

[0177] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, de modo que os epítopos sejam exclusivos em comparação com os epítopos alvejados por um ou mais anticorpos anti-CD33 conhecidos na técnica. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a

antígeno, que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, e mostra reatividade cruzada de CD33 humano ou Cinomolgo/Rhesus (cino) e ligação de alta afinidade ao CD33 alvo.

[0178] A invenção fornece proteínas de ligação a antígeno que se ligam a CD33 em uma célula cancerosa e composições farmacêuticas que compreendem tais proteínas, e métodos terapêuticos que usam tais proteínas e composições farmacêuticas, incluindo para o tratamento de câncer. Vários aspectos da invenção são apresentados nas seções abaixo; entretanto, os aspectos da invenção descritos em uma seção particular não devem ser limitados a qualquer seção particular.

[0179] Para facilitar um entendimento da presente invenção, inúmeros termos e frases são definidos abaixo.

[0180] Os termos “um” e “uma” como usados no presente documento significam “um ou mais” e incluem o plural, exceto se o contexto for inadequado.

[0181] Como usado no presente documento, o termo “sítio de ligação a antígeno” se refere à parte da molécula de imunoglobulina que participa da ligação a antígeno. Em anticorpos humanos, o sítio de ligação a antígeno é formado por resíduos de aminoácido das regiões variáveis ("V") N-terminais das cadeias pesada (“H”) e leve (“L”). Três trechos altamente divergentes dentro das regiões V das cadeias pesada e leve são chamados de “regiões hipervariáveis” que são interpostas entre trechos de flanqueamento mais conservados conhecidos como “regiões de framework", ou “FR". Portanto, o termo “FR” se refere às sequências de aminoácidos que são naturalmente encontradas entre e adjacentes às regiões hipervariáveis em imunoglobulinas. em uma molécula de anticorpo humano, as três regiões hipervariáveis de uma cadeia leve e as três regiões hipervariáveis de uma cadeia pesada são dispostas em relação uma à outra em espaço tridimensional para formar uma superfície de ligação de

antígeno. A superfície de ligação de antígeno é complementar à superfície tridimensional de um antígeno ligado, e as três regiões hipervariáveis de cada uma das cadeias pesada e leve são chamadas de “regiões determinantes de complementaridade" ou “CDRs". Em certos animais, como camelos e peixes cartilaginosos, o sítio de ligação de antígeno é formado por uma cadeia de anticorpo único que fornece um “anticorpo de domínio único". Os sítios de ligação a antígeno podem existir num anticorpo intacto, num fragmento de ligação de antígeno de um anticorpo que retém a superfície de ligação a antígeno, ou num polipeptídeo recombinante como um scFv, usando um ligante de peptídeo para conectar o domínio variável de cadeia pesada ao domínio variável de cadeia leve num único polipeptídeo. Todas as posições de aminoácidos em regiões variáveis de cadeia pesada ou leve divulgadas no presente documento são numeradas de acordo coma numeração de Kabat.

[0182] As CDRs de um sítio de ligação a antígeno podem ser determinadas pelos métodos descritos em Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) e Kabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991), Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), e MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996). As CDRs determinadas sob essas definições tipicamente incluem sobreposição ou subconjuntos de resíduos de aminoácidos em comparação umas com as outras. Em certas modalidades, o termo “CDR” é um CDR conforme definido por MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996) e Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Capítulo 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001). Em certas modalidades, o termo “CDR” é uma CDR como definido por Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) e Kabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991). Em certas modalidades, as CDRs de cadeia pesada e as CDRs de cadeia leve de um anticorpo

são definidas usando convenções diferentes. Por exemplo, em certas modalidades, as CDRs de cadeia pesada são definidas de acordo com MacCallum (*supra*), e as CDRs leves são definidas de acordo com Kabat (*supra*). CDRH1, CDRH2 e CDRH3 denotam as CDRs de cadeia pesada, e CDRL1, CDRL2 e CDRL3 denotam as CDRs de cadeia leve.

[0183] Como usado no presente documento, os termos “indivíduo” e “paciente” se referem a um organismo a ser tratado pelos métodos e composições descritos no presente documento. Tais organismos preferencialmente incluem, mas sem limitações, mamíferos (por exemplo, murinos, símios, equinos, bovinos, suínos, caninos, felinos e similares) e, mais preferencialmente, incluem seres humanos.

[0184] Como usado no presente documento, o termo “quantidade eficaz” se refere à quantidade de um composto (por exemplo, um composto da presente invenção) suficiente para efetuar resultados benéficos ou desejados. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações, aplicações ou dosagens e não se destina a ser limitada a uma formulação ou via de administração particular. Como usado no presente documento, o termo “tratar” inclui qualquer efeito, por exemplo, diminuir, reduzir, modular, melhorar ou eliminar, que resulte no aprimoramento da afecção, doença, distúrbio e similares, ou melhorar um sintoma do mesmo.

[0185] Como usado no presente documento, o termo “composição farmacêutica” se refere à combinação de um agente ativo com um carreador, inerte ou ativo, tornando a composição especialmente adequada para uso para diagnóstico ou terapêutico *in vivo* ou *ex vivo.*

[0186] Como usado no presente documento, o termo “carreador farmaceuticamente aceitável” se refere a qualquer um dos carreadores farmacêuticos-padrão, como uma solução salina tamponada de fosfato, água,

emulsões (por exemplo, como um óleo/água ou água/óleo emulsões) e vários tipos de agentes umectantes. As composições também podem incluir estabilizadores e conservantes. Como exemplos de carreadores, estabilizadores e adjuvantes, consultar, por exemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0187] Como usado no presente documento, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” se refere a qualquer sal farmaceuticamente aceitável (por exemplo, ácido ou base) dum composto da presente invenção que, mediante a administração a um indivíduo, é capaz de fornecer um composto desta invenção ou um metabólito ativo ou resíduo do mesmo. Como é conhecido por aqueles versados na técnica, “sais” dos compostos da presente invenção podem ser derivados de ácidos e bases inorgânicos ou orgânicos. Os ácidos exemplificativos incluem, mas sem limitações, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, lático, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfônico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, fórmico, benzoico, malônico, naftaleno-2-sulfônico, benzenossulfônico e similares. Outros ácidos, como oxálico, embora não sejam, eles próprios, farmaceuticamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

[0188] As bases exemplificativas incluem, porém sem limitação, hidróxidos de metal alcalino (por exemplo, sódio), hidróxidos de metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio), amônia e compostos de formula NW_4^+, em que W é C_{1-4}alquila e similares.

[0189] Os sais exemplificativos incluem, mas sem limitações: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato,

sulfato de dodecila, etanossulfonato, fumarato, fluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodo-hidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato e similares. Outros exemplos de sais incluem ânions dos compostos da presente invenção compostos com um cátion adequado como Na^+, NH_4^+, e NW_4^+ (em que W é um grupo C_{1-4} alquila) e similares.

[0190] Para uso terapêutico, os sais dos compostos da presente invenção são contemplados como sendo farmaceuticamente aceitáveis. Entretanto, os sais de ácidos e bases que não são farmaceuticamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou na purificação de um composto farmaceuticamente aceitável.

[0191] Ao longo da descrição, onde as composições são descritas como tendo, incluindo, ou compreendendo componentes específicos, ou onde os processos e métodos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas específicas, é contemplado que, adicionalmente, haja composições da presente invenção que consistem essencialmente nos, ou consistem nos componentes mencionados, e que haja processos e métodos de acordo com a presente invenção que consistem essencialmente nas, ou consistem nas etapas de processamento mencionadas.

[0192] De modo geral, as composições que especificam uma porcentagem são em peso, exceto se especificado de outro modo. Ademais, se uma variável não for acompanhada por uma definição, então, a definição anterior da variável controla.

[0193] Várias características e aspectos da invenção são discutidos em mais detalhes abaixo.

I. SÍTIO DE LIGAÇÃO A ANTÍGENO

[0194] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 2. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 23. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 434, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 435. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 2, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 24, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 25, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 26.

[0195] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 27, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 181, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 436. Em certas modalidades, um sítio de ligação a

antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 30, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 31, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 32.

[0196] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 6. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 33, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 34, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

183, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 34, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 184. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 36, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 37, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 36, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 185, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 188. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 95% idêntica à SEQ ID NO: 188. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 99% idêntica à SEQ ID NO: 188. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 188.

[0197] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 8. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 39, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 437, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 438. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42, uma sequência de CDR2

representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44.

[0198] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 45, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 46, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 47. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 181, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 46, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 182. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 50. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 198. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 95% idêntica à SEQ ID NO: 198. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 99% idêntica à SEQ ID NO: 198. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 198.

[0199] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 12. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 51, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 52, e uma sequência

de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 181, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 52, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 439. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 56.

[0200] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 14. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 13, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 58, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 440, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 58, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 441. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 62.

[0201] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 16. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno

que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 64, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 442, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 64, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 443. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 67, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 68.

[0202] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17, e um domínio variável de cadeia

leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 69, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 70, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 181, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 70, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 444. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 72, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 73, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 74.

[0203] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo

que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 20. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 75, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 445, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 446. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 78, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 79, e uma sequência

de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 80.

[0204] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 304, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 305, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 306. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 528, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 305, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 529. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou

100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 307, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 308, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 309.

[0205] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 310, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 311, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 312. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 530, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 311, e uma sequência de CDR3

representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 531. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 313, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 314, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 315.

[0206] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 316, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 317, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 318. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 532, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 317, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 533. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 319, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 320, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 321.

[0207] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 322, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 323, e uma

sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 324. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 534, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 323, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 535. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 325, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 326, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 327.

[0208] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 328, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 329, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 330. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 536, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 329, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 537. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 331, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 332, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 333.

[0209] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por*

exemplo, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 334, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 335, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 336. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 538, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 335, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 539. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 337, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 338, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 339.

[0210] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo

que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 340, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 341, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 342. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 540, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 341, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 541. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 343, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 344, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 345.

[0211] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 346, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 347, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 348. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 542, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 347, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 543. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%

(*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 349, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 350, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 351.

[0212] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 352, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 353, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 354. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 544, uma sequência de CDR2 representada pela

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 353, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 545. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 355, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 356, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 357.

[0213] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 358, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 359, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 360. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de

aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 546, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 359, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 361, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 362, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 363.

[0214] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 364, uma sequência de CDR2

representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 365, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 366. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 548, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 365, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 549. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 367, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 368, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 369.

[0215] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma

sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 370, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 371, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 372. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 550, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 371, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 551. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 373, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 374, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 375.

[0216] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290, e um domínio variável de cadeia

leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 376, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 377, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 378. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 552, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 377, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 553. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 379, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 380, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 381.

[0217] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 382, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 383, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 384. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 554, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 383, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 555. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

385, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 386, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 387.

[0218] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 388, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 389, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 390. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 556, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 389, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 557. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de

cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 391, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 392, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 393.

[0219] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 394, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 395, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 396. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 558, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 395, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 559. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 397, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 398, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 399.

[0220] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 400, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 401, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 402. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um

domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 560, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 401, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 561. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 403, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 404, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 405.

[0221] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300, inclui uma sequência de CDR1 representada

pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 406, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 407, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 408. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 562, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 407, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 563. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 409, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 410, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 411.

[0222] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno

que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 412, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 413, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 414. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 564, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 413, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 565. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia leve de anticorpo com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, inclui uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 415, uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 416, e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 417.

[0223] Em cada uma das modalidades anteriormente mencionadas, é contemplado no presente documento que sequências de região variável de cadeia pesada e/ou sequências de região variável de cadeia leve de imunoglobulina que se ligam a CD33 podem conter alterações de aminoácidos

(*por exemplo*, pelo menos 1, 2, 3, 4, 5 ou 10 substituições, deleções ou adições de aminoácidos) nas regiões de framework das regiões de cadeia pesada e/ou leve sem afetar sua capacidade de se ligar a CD33 significativamente.

[0224] A Tabela 1 lista as sequências de peptídeos de domínios variáveis de cadeia pesada e domínios variáveis de cadeia leve que, em combinação (como um fragmento Fab ou um fragmento variável de cadeia única (scFv)), podem se ligar a CD33. Exceto onde indicado em contrário, as sequências de CDR fornecidas na Tabela 1 são determinadas sob Kabat. Os domínios de ligação a CD33 podem variar em sua afinidade de ligação a CD33. A Tabela 1 também lista formas de scFv dos domínios variáveis de cadeia pesada e leve de ligação a CD33. As sequências de ácidos nucleicos exemplificativas mencionadas na Tabela 1 são possíveis sequências de ácidos nucleicos previstas das quais as sequências de peptídeos correspondentes mencionadas se originaram e foram geradas usando o programa de Retrotradução de Sequência de Proteína de EMBL-EBI.

Tabela 1	VH	VL
ADI-10159 [Ab1] (G59)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 1] CDR1: FTFSSYGMS [SEQ ID NO: 21] (não Kabat) ou SYGMS [SEQ ID NO: 434] CDR2:	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 2] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 24] CDR2: DASSLES [SEQ ID NO: 25] CDR3: QQYESFPT [SEQ ID NO: 26]

Tabela 1	VH	VL
	NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] CDR3: AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 23] (não Kabat) ou EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 435]	
scFv de Ab1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 206] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 207]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab1	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA	

Tabela 1	VH	VL
	CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGTACGAGAGCTTCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTG GAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGGCATGA GCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGC CAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGACAGCG TGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCCTACTACGACAGCAGCG GCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 246] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGGCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGT GCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAA GTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGG ACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCC CTACTACGACAGCAGCGGCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGC GGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCC	

Tabela 1	VH	VL
	AGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGAGAGCTTCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 247]	
ADI-10177 [Ab2]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 3] CDR1: FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 27] (não Kabat) ou SYWMS [SEQ ID NO: 181] CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 29] (não Kabat) ou PLNAGELDV [SEQ ID NO: 436]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 4] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 30] CDR2: EASSLES [SEQ ID NO: 31] CDR3: QQLESYPLT [SEQ ID NO: 32]
scFv de Ab2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLT	

Tabela 1	VH	VL
	FG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 208] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSG GGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLE SYPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 209]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab2	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGCTGGAGAGCTACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGA GGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGA TGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGT GGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGACA GCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGC	

Tabela 1	VH	VL
	CGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 248] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAG TACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCC GGCGAGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGA GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAG CCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCA CCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTAC CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAGGC CAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGC GGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGGAGAGCTACCCC CTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 249]	
ADI-11776 [Ab3] (H76)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSKYTMSWVRQAP GKGLEWVSAIVGSGESTYFAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQM	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRA SQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYK ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGT

Tabela 1	VH	VL
	NSLRAEDTAVYYCAREGGPYY DSSGYFVYYGMDVWGQGTT VTVSS [SEQ ID NO: 5] CDR1: FTFSKYTMS [SEQ ID NO: 33] (não Kabat) ou KYTMS [SEQ ID NO: 183] CDR2: AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] CDR3: AREGGPYYDSSGYFVYYGMD V [SEQ ID NO: 35] (não Kabat) ou EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 184]	KVEIK [SEQ ID NO: 6] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 36] CDR2: KASSLES [SEQ ID NO: 37] ou KASSLE [SEQ ID NO: 185] (não Kabat) CDR3: QQYDDLPT [SEQ ID NO: 38]
scFv de Ab3	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPT FG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVSAIVGSGESTYFAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGY FVYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 198] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LE WVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGG**	

Tabela 1	VH	VL
	SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 210]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab3	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGTACGACGACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGCTGG AGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCT GAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGTACACCATGAG CTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGAGC GCCATCGTGGGCAGCGGCGAGAGCACCTACTTCGCCGACAGCGT GAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCCTACTACGACAGCAGCGG CTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA CCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 250] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAAGTACACCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG	

Tabela 1	VH	VL
	CCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCGTGGGCAGCGGCGAGAGCACCT ACTTCGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCCT ACTACGACAGCAGCGGCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCG CCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAG AGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCG GCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTC ACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTAC TACTGCCAGCAGTACGACGACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 251]	
ADI-11801 [Ab4]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSDYYMHWVRQA PGQGLEWMGMINPSWGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREA ADGFVGERYFDLWGRGTLVT VSS [SEQ ID NO: 7] CDR1: YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] (não Kabat) ou DYYMH [SEQ ID NO: 437]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPI TFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8] CDR1: RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] CDR3: MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44]

Tabela 1	VH	VL
	CDR2: MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] CDR3: AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 41] (não Kabat) ou EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 438]	
scFv de Ab4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 211] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 212]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab4	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCCGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGCAACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCGGCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGG

Tabela 1	VH	VL
	GCGTGTACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCCATCACCTTCG GCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCC GGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTT CAGCGACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGT GCCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCCCAGCTGGGGCAGCACC AGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGA CACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGA GCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGAC GGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 252] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC AGCGACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCCCAGCTGGGGCAGCACCA GCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGACG GCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACC CTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCGT GATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCCGGCGAGC CCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGC AACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCA	

Tabela 1	VH	VL
	GAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCG GCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC ACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCCATCACCTTCGGCTGCG GCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 253]	
ADI-11807 [Ab5] (I07)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFGSYWMSWVRQA PGKGLEWVATIKQDGSEKSYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARPLNA GELDVWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 9] CDR1: FTFGSYWMS [SEQ ID NO: 45] (não Kabat) ou SYWMS [SEQ ID NO: 181] CDR2: TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 47] (não Kabat) ou RPLNAGELDV [SEQ ID NO: 182]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRA SQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 10] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 48] CDR2: EASSLES [SEQ ID NO: 49] CDR3: QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 50]
scFv de Ab5	***I07 scFv*** DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPI	

Tabela 1	VH	VL
	TFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVATIKQDGSEKS YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 188] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGG GGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQS YPPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 213]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab5	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGAGCCAGAGCTACCCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCA AGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCT GGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTG AGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGCAGCTACTGG ATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGG TGGCCACCATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGAGCTACGTGGAC AGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAA CAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCG	

Tabela 1	VH	VL
	CCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGAC GTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 254] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC GGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGT GCCTGGAGTGGGTGGCCACCATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAA GAGCTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGG ACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGC CGGCGAGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTG AGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGA GCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATC ACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTA CCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAGG CCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGC GGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGAGCTACCCC CCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 255]	
ADI-11809 [Ab6]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFPSYWMSWVRQA PGKGLEWVATIKRDGSEKGYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRA SQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGG

Tabela 1	VH	VL
	MNSLRAEDTAVYYCARPLNA GELDVWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 11] CDR1: FTFPSYWMS [SEQ ID NO: 51] (não Kabat) ou SYWMS [SEQ ID NO: 181] CDR2: TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 53] (não Kabat) ou PLNAGELDV [SEQ ID NO: 439]	TKVEIK [SEQ ID NO: 12] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 54] CDR2: EASSLES [SEQ ID NO: 55] CDR3: QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 56]
scFv de Ab6	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPI TFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVATIKRDGSEKG YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 214] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVATIKRDGSEKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSG GGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQ SYPPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 215]	

Tabela 1	VH	VL
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab6	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGAGCCAGAGCTACCCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCA AGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCT GGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTG AGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCCAGCTACTGG ATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGG TGGCCACCATCAAGAGGGACGGCAGCGAGAAGGGCTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGA ACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGA CGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 256] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCC CCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGGTGGCCACCATCAAGAGGGACGGCAGCGAGAAGG GCTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCCG	

Tabela 1	VH	VL
	GCGAGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGC CCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCAC CTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACC AGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAGGCC AGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCG ACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGAGCTACCCCC CCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 257]	
ADI-11815 [Ab7]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFGTYYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSRGSTVY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGAG YDDEDMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 13] CDR1: YTFGTYYMH [SEQ ID NO: 57] (não Kabat) ou TYYMH [SEQ ID NO: 440] CDR2: IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] CDR3: ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 59] (não Kabat)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 14] CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 61] CDR3: QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62]

Tabela 1	VH	VL
	ou GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 441]	
scFv de Ab7	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 216] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 217]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab7	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCCACAGCTACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCGGCACCTACTACATG

Tabela 1	VH	VL
	CACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCAACCCCAGCAGGGGCAGCACCGTGTACGCCCAGAAG TTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCAC CGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGACGAGGACATG GACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 258] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC GGCACCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCAGGGGCAGCACCG TGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACG ACGACGAGGACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGAC CGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACC CAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA CCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAGCTGGCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA CGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGC AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCCACAGCT ACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 259]	

Tabela 1	VH	VL
ADI-11819 [Ab8]	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 15] CDR1: FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 63] (não Kabat) ou SYAMS [SEQ ID NO: 442] CDR2: SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] CDR3: AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 65] (não Kabat) ou EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 443]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 16] CDR1: RASNSISSWLA [SEQ ID NO: 66] CDR2: EASSTKS [SEQ ID NO: 67] CDR3: QQYDDLPT [SEQ ID NO: 68]
scFv de Ab8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 218] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LE	

Tabela 1	VH	VL
	WVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT YYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 219]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab8	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCAACAGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGCAGCACCAAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGTACGACGACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTG GAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGA GCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGAG CAGCATCAGCAGCAGCAGCGAGGGCATCTACTACGCCGACAGCG TGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCCTACTACGACAGCAGCG GCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 260] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC	

Tabela 1	VH	VL
	AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCAGCAGCAGCGAGGGCATCT ACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCCT ACTACGACAGCAGCGGCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCG CCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCAAC AGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGCAGCACCAAGAGCG GCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTC ACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTAC TACTGCCAGCAGTACGACGACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 261]	
ADI-11830 [Ab9]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANINTDGSEVYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDVG PGIAYQGHFDYWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO: 17] CDR1: FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 69] (não Kabat) ou	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 18] CDR1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 72) CDR2: AASSLKS [SEQ ID NO: 73] CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO:

Tabela 1	VH	VL
	SYWMS [SEQ ID NO: 181] CDR2: NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] CDR3: ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 71] (não Kabat) ou DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 444]	74]
scFv de Ab9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 220] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 221]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab9	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGTGATCTACAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGAAGAGCGGCGTGCC

Tabela 1	VH	VL
	CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGA GGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGA TGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGT GGCCAACATCAACACCGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGACA GCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCA GGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGA GCAGC [SEQ ID NO: 262] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACACCGACGGCAGCGAGGTGT ACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCG GCATCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAG ATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAG	

Tabela 1	VH	VL
	GGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGTGATCTACAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGAAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 263]	
ADI-11835 [Ab10] (I35)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 19] CDR1: GSISSTDYYWG [SEQ ID NO: 75] (não Kabat) ou STDYYWG [SEQ ID NO: 445] CDR2: SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] CDR3: ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 77] (não Kabat) ou ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 446]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 20] CDR1: RASHSVYSYLA [SEQ ID NO: 78] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 79] CDR3: QQYDNLPT [SEQ ID NO: 80]
scFv de Ab10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTF	

Tabela 1	VH	VL
	G***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 222] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 223]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab10	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCACAGCGTGTACAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACAACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCACCGACTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCGGCTACAGCGGCACCTACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACT	

Tabela 1	VH	VL
	ACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACGTGCACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 264] CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAG CGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCA GCAGCACCGACTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCGGCTACAGCGGCACCTA CTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCC GCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGA CGTGCACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCG TGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCG GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCA GAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCC TGAGCTGCAGGGCCAGCCACAGCGTGTACAGCTACCTGGCCTGG TACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGA CGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCA GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGGAG CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACAACCTG CCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 265]	
ADI-10154 [Ab11]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISASGGSTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQM	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQASSSPPTFGGG

Tabela 1	VH	VL
	NSLRAEDTAVYYCARPRAYYDSSGFKVNYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 266] CDR1: SYAMS [SEQ ID NO: 304] ou FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 528] (não Kabat) CDR2: AISASGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 305] CDR3: PRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO: 306] ou ARPRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO: 529] (não Kabat)	TKVEIK [SEQ ID NO: 267] CDR1: RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO: 307] CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO: 308] CDR3: QQASSSPPT [SEQ ID NO: 309]
scFv de Ab11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSSPPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSAISASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPRAYYDSSGFKVNYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 447] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSAISASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPRAYYDSSGFKVNYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWY

Tabela 1	VH	VL
	QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQASSSPPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 448]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab11	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCC CGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTG AGCAGCAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGC CCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCA TCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTAC TGCCAGCAGGCCAGCAGCAGCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGC AGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAG CTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCT GAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGC CATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGG GTGAGCGCCATCAGCGCCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCAGGGCCTACTACGACAGCAG CGGCTTCAAGGTGAACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCA CCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 489] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAGCGCCAGCGGCGGCAGCACCT ACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC	

Tabela 1	VH	VL
	AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCAGGGCCTACT ACGACAGCAGCGGCTTCAAGGTGAACTACGGCATGGACGTGTGG GGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTG AGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGA GCGTGAGCAGCAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGC CAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCAC CGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGT ACTACTGCCAGCAGGCCAGCAGCAGCCCCCCCACCTTCGGCTGCG GCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 490]	
ADI-10155 [Ab12]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSGISGSGGSTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAREGHSSS YYDHAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 268] CDR1: SYAMS [SEQ ID NO: 310] ou FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 530] (não Kabat) CDR2: GISGSGGSTYYADSVKG [SEQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 269] CDR1: RASQSVSSDYLA [SEQ ID NO: 313] CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO: 314] CDR3: QQHSSAPPT [SEQ ID NO: 315]

Tabela 1	VH	VL
	ID NO: 311] CDR3: EGHSSSYYDHAFDI [SEQ ID NO: 312] ou AREGHSSSYYDHAFDI [SEQ ID NO: 531] (não Kabat)	
scFv de Ab12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGHSSSYYDHAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 449] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGHSSSYYDHAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 450]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab12	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCGACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCACAGCAGCGCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGC

Tabela 1	VH	VL
	AGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAG CTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCT GAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGC CATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGG GTGAGCGGCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCCACAGCAGCAGCTACTA CGACCACGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCG TGAGCAGC [SEQ ID NO: 491] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGAGCGGCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCCACAGC AGCAGCTACTACGACCACGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGT GCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGA GGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCGA CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGC TGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGAC AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT	

Tabela 1	VH	VL
	CAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC AGCACAGCAGCGCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTG GAGATCAAG [SEQ ID NO: 492]	
ADI-10157 [Ab13]	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARVGGVYSTIET YGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 270] CDR1: SYYWS [SEQ ID NO: 316] ou GSISSYYWS [SEQ ID NO: 532] (não Kabat) CDR2: SIYYSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 317] CDR3: VGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO: 318] ou ARVGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO: 533] (não Kabat)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRA SQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQYTVYPPTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 271] CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO: 319] CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO: 320] CDR3: QQYTVYPPT [SEQ ID NO: 321]
scFv de Ab13	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYTVYPP TFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGK***C***LEWIGSIYYSGSTNYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGVYSTIETYGM DVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 451]	

Tabela 1	VH	VL
	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGK***C***LEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGVYSTIETYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYTVYPPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 452]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab13	GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCGTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCACCAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACACCGTGTACCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGTGGGCGGCGTGTACAGCACCATCGAGACCTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 493] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCA	

Tabela 1	VH	VL
	GCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATC AGCAGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCAACT ACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACC AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGC CGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGTGGGCGGCGTGTACA GCACCATCGAGACCTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGT GATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCGTGAGCCCCGGCGAGA GGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCACCAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGC AGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAC ACCGTGTACCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC AAG [SEQ ID NO: 494]	
ADI-10158 [Ab14]	QVQLQQWGAGLLKPSETLSL TCAVYGGSFSGYYWSWIRQP PGKGLEWIGEIDHSGSTNYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARQGIHGLRY FDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 272] CDR1: GYYWS [SEQ ID NO:	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQDHNFPYTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 273] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 325] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 326]

Tabela 1	VH	VL
	322] ou GSFSGYYWS [SEQ ID NO: 534] (não Kabat) CDR2: EIDHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 323] CDR3: QGIHGLRYFDL [SEQ ID NO: 324] ou ARQGIHGLRYFDL [SEQ ID NO: 535] (não Kabat)	CDR3: QQDHNFPYT [SEQ ID NO: 327]
scFv de Ab14	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDHNFPYTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK***C***LEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGIHGLRYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 453] QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK***C***LEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGIHGLRYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDHNFPYTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 454]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab14	GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA

Tabela 1	VH	VL
	CCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCC AGCAGGACCACAACTTCCCCTACACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCA GCAGTGGGGCGCCGGCCTGCTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCC TGACCTGCGCCGTGTACGGCGGCAGCTTCAGCGGCTACTACTGGA GCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGC GAGATCGACCACAGCGGCAGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAA GAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCA GCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGGCAGGGCATCCACGGCCTGAGGTACTTCGACCTG TGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 495] CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGCCTGCTGAAGCCCAG CGAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGGCAGCTTCA GCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGATCGGCGAGATCGACCACAGCGGCAGCACCAACTA CAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCA GCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCAGGGCATCCACGGCCT GAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGA GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGATGACCCAGAG CCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGA GCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTGGCCTGGTAC	

Tabela 1	VH	VL
	CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGACGC CAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGGAGCCCG AGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGACCACAACTTCCCCT ACACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 496]	
ADI-10160 [Ab15]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANINQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREAN YYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 274] CDR1: SYWMS [SEQ ID NO: 328] ou FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 536] (não Kabat) CDR2: NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 329] CDR3: EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 330] ou AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 537] (não Kabat)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQQYVTPITFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 275] CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO: 331] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 332] CDR3: QQQYVTPIT [SEQ ID NO: 333]
scFv de Ab15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQYVTPIT	

Tabela 1	VH	VL
	FG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGN VGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 455] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QQYVTPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 456]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab15	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCA GCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGCAGTACGTGACCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGT GGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGG CTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGG CCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGACAGC GTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAG CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG	

Tabela 1	VH	VL
	TGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGC GACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 497] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGT ACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACT ACGGCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGAC CCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTG ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA CGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGC AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCAGTACGTGA CCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 498]	
ADI-10161 [Ab16]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANINQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQKLSLPLTFGGG

Tabela 1	VH	VL
	QMNSLRAEDTAVYYCAREGG DSWYHAFDIWGQGTMVTVS S [SEQ ID NO: 276] CDR1: SYWMS [SEQ ID NO: 334] ou FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 538] (não Kabat) CDR2: NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 335] CDR3: EGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO: 336] ou AREGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO: 539] (não Kabat)	TKVEIK [SEQ ID NO: 277] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 337] CDR2: AASNLQS [SEQ ID NO: 338] CDR3: QQKLSLPLT [SEQ ID NO: 339]
scFv de Ab16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKLSLP LTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGDSW YHAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 457] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREGGDSWYHAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQKLSLPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 458]	

Tabela 1	VH	VL
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab16	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGAAGCTGAGCCTGCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGA GGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGA TGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGT GGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGACA GCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCGACAGCTGGTACCACG CCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 499] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGT ACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCGACA	

Tabela 1	VH	VL
	GCTGGTACCACGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTG ACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGAC CCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTG ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTGGCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGCCGCCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCT GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAAGCTGA GCCTGCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 500]	
ADI-10163 [Ab17]	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLT CTVSGGSISSGGYYWSWIRQ HPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDRLDYSYN YGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 278] CDR1: SGGYYWS [SEQ ID NO: 340] ou GSISSGGYYWS [SEQ ID NO: 540] (não Kabat) CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 341] CDR3: DRLDYSYNYGMDV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 279] CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO: 343] CDR2: GASSLQS [SEQ ID NO: 344] CDR3: QQVYSAPFT [SEQ ID NO: 345]

Tabela 1	VH	VL
	[SEQ ID NO: 342] ou ARDRLDYSYNYGMDV [SEQ ID NO: 541] (não Kabat)	
scFv de Ab17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGK***C***LEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRLDYSYNYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 459] QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGK***C***LEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRLDYSYNYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 460]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab17	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACAGCGCCCCCTTCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCC

Tabela 1	VH	VL
	TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCGGCGGCTAC TACTGGAGCTGGATCAGGCAGCACCCCGGCAAGTGCCTGGAGTG GATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACAACCCCAG CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACC AGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGCTGGACTACAGCTACAACTAC GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCA GC [SEQ ID NO: 501] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCA GCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATC AGCAGCGGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCACCCCGG CAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCA CCTACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG GACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAC CGCCGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGCTGG ACTACAGCTACAACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCA GATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACA GGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTG TACAGCGCCCCCTTCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC	

Tabela 1	VH	VL
	AAG [SEQ ID NO: 502]	
ADI-10164 [Ab18]	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CAVSGYSISSGYYWGWIRQPP GKGLEWIGSIYHSGSTNYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARLPPWFGFSY FDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 280] CDR1: SGYYWG [SEQ ID NO: 346] ou YSISSGYYWG [SEQ ID NO: 542] (não Kabat) CDR2: SIYHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 347] CDR3: LPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO: 348] ou ARLPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO: 543] (não Kabat)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQVDNYPPTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 281] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 349] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 350] CDR3: QQVDNYPPT [SEQ ID NO: 351]
scFv de Ab18	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPPT FG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGSIYHSGSTNYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPPWFGFSYFDLW GRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 461] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGK***C***LE WIGSIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	

Tabela 1	VH	VL
	ARLPPWFGFSYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGG** **S**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPP TFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 462]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab18	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCC GGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGA GCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCC CGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCC AGCAGGTGGACAACTACCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGC AGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAG CCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCAGCAGCGGCTACTA CTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGA TCGGCAGCATCTACCACAGCGGCAGCACCAACTACAACCCCAGCC TGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAG TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGCTGCCCCCCTGGTTCGGCTTCAGCTACTTC GACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 503] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCA GCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATC AGCAGCGGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGCAA	

Tabela 1	VH	VL
	GTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACCACAGCGGCAGCACCA ACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGAC ACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGC CGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCTGCCCCCCTGGTT CGGCTTCAGCTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGA CCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGAC CCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCA CCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTA CGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTG GAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGTGGACAA CTACCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 504]	
ADI-10165 [Ab19]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDVG PGIAYQGHFDYWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO: 282] CDR1: SYWMS [SEQ ID NO: 352] ou FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 544] (não Kabat)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 283] CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO: 355] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 356] CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO: 357]

Tabela 1	VH	VL
	CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 353] CDR3: DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 354] ou ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 545] (não-Kabat)	
scFv de Ab19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 463] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 464]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab19	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC	

Tabela 1	VH	VL
	AGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGA GGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGA TGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGT GGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGACA GCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCA GGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGA GCAGC [SEQ ID NO: 505] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAG TACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCC GGCATCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGC GGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCC AGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGAC AGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGC	

Tabela 1	VH	VL
	TGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGG TTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTG TACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC AAG [SEQ ID NO: 506]	
ADI-10167 [Ab20]	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARETAHDVHG MDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 284] CDR1: SSSYYWG [SEQ ID NO: 358] ou GSISSSSYYWG [SEQ ID NO: 546] (não Kabat) CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 359] CDR3: ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 360] ou ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 547] (não Kabat)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGT KVEIK [SEQ ID NO: 285] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 361] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 362] CDR3: QQYDNLPT [SEQ ID NO: 363]
scFv de Ab20	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTF G***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QLQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGSIYYSGSTYYNPSL	

Tabela 1	VH	VL
	KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 465] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGK***C***LE WIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGG GS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLP TFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 466]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab20	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCC GGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGA GCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCC CGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCC AGCAGTACGACAACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGCTGCAGCTGCAGG AGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTG ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTA CTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGA TCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACAACCCCAGCC TGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAG TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACGTGCACGGCATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID	

Tabela 1	VH	VL
	NO: 507] CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAG CGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCA GCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCAC CTACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGG ACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACC GCCGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCA CGACGTGCACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGAC CCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCA CCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTA CGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTG GAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACAAC CTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 508]	
ADI-10168 [Ab21]	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCAREVGYG WYTKIAFDIWGQGTMVTVSS	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSNHPSTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 287] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO:

Tabela 1	VH	VL
	[SEQ ID NO: 286] CDR1: SYAIS [SEQ ID NO: 364] ou GTFSSYAIS [SEQ ID NO: 548] (não Kabat) CDR2: SIIPIFGTANYAQKFQG [SEQ ID NO: 365] CDR3: EVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO: 366] ou AREVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO: 549] (não Kabat)	367] CDR2: DASKRAT [SEQ ID NO: 368] CDR3: QQSSNHPST [SEQ ID NO: 369]
scFv de Ab21	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNHPSTF G***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ***C***LEWMGSIIPIFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREVGYGWYTKIAF DIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 467] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ***C***LE WMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAREVGYGWYTKIAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS GGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSS NHPSTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 468]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCC GGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGA GCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC	

Tabela 1	VH	VL
de scFv de Ab21	AGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGCATCCC CGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCC AGCAGAGCAGCAACCACCCCAGCACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGG TGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA GGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCA TCAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATG GGCAGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAGAAG TTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACGAGAGCACCAGCAC CGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGAGGTGGGCTACGGCTGGTACACCAAG ATCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAG CAGC [SEQ ID NO: 509] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTC AGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCAGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAA CTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACG AGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGTGGGCTACGG CTGGTACACCAAGATCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCAT GGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGC AGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGC	

Tabela 1	VH	VL
	TGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCT GGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGA TCTACGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTC AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCA GCAACCACCCCAGCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC AAG [SEQ ID NO: 510]	
ADI-10173 [Ab22]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCAREAA DGFVGERYFDLWGRGTLVTV SS [SEQ ID NO: 288] CDR1: SYYMH [SEQ ID NO: 370] ou YTFTSYYMH [SEQ ID NO: 550] (não Kabat) CDR2: IINPSGGSTTYAQKFQG [SEQ ID NO: 371] CDR3: EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 372] ou AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 551] (não Kabat)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQALGVPL TFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 289] CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD [SEQ ID NO: 373] CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO: 374] CDR3: MQALGVPLT [SEQ ID NO: 375]

Tabela 1	VH	VL
scFv de Ab22	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALGVPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIIN PSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE AADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 469] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ***C***L EWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALGVPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 470]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab22	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCC GGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCT GCACAGCAACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCC CGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGG CCAGCGGCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGG GCGTGTACTACTGCATGCAGGCCCTGGGCGTGCCCCTGACCTTCG GCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCC GGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTT CACCAGCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGT GCCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCGGCGGCAGCACC

Tabela 1	VH	VL
	ACCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGA CACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGA GCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGAC GGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 511] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC ACCAGCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCGGCGGCAGCACCA CCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGACG GCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACC CTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCGT GATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCCGGCGAGC CCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGCACAGC AACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCA GAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCG GCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC ACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTACTGCATGCAGGCCCTGGGCGTGCCCCTGACCTTCGGCTGCG GCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 512]	
ADI-11802 [Ab23]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSGYYMHWVRQA	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ

Tabela 1	VH	VL
	PGQGLEWMGMINPYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 290] CDR1: GYYMH [SEQ ID NO: 376] ou YTFSGYYMH [SEQ ID NO: 552] (não Kabat) CDR2: MINPYGGSTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 377] CDR3: EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 378] ou AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 553] (não Kabat)	LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 291] CDR1: RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 379] CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO: 380] CDR3: MQDVALPIT [SEQ ID NO: 381]
scFv de Ab23	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGMINPYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO: 471] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGMINPYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLD

Tabela 1	VH	VL
	WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 472]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab23	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCC GGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCT GTACAGCAACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCC CGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGG CCAGCGGCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGG GCGTGTACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCCATCACCTTCG GCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCC GGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTT CAGCGGCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGT GCCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCCCTACGGCGGCAGCACC AGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGA CACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGA GCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGAC GGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 513] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC AGCGGCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCCCTACGGCGGCAGCACCA GGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC	

Tabela 1	VH	VL
	ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCGCCGACG GCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACC CTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCGT GATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCCGGCGAGC CCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGC AACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCA GAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCG GCGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC ACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCCATCACCTTCGGCTGCG GCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 514]	
ADI-11812 [Ab24]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFEIYYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSSGSTVY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGAG YDDEDMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 292] CDR1: IYYMH [SEQ ID NO: 382] ou YTFEIYYMH [SEQ ID NO: 554] (não Kabat) CDR2: IINPSSGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 383]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGG GTKVEIK [SEQ ID NO: 293] CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 385] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 386] CDR3: QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 387]

Tabela 1	VH	VL
	CDR3: GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 384] ou ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 555] (não Kabat)	
scFv de Ab24	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEIYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 473] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEIYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 474]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab24	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCCACAGCTACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGT

Tabela 1	VH	VL
	GCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAG GTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCGAGATCTACTACATG CACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCAACCCCAGCAGCGGCAGCACCGTGTACGCCCAGAAGT TCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCACC GTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGACGAGGACATGG ACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 515] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC GAGATCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCAGCGGCAGCACCG TGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACG ACGACGAGGACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGAC CGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACC CAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA CCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAGCTGGCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA CGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGC AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCCACAGCT	

Tabela 1	VH	VL
	ACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 516]	
ADI-11825 [Ab25]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGSEEYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 294] CDR1: GYWMS [SEQ ID NO: 388] ou FTFGGYWMS [SEQ ID NO: 556] (não Kabat) CDR2: NINQDGSEEYYVDSVKG [SEQ ID NO: 389] CDR3: EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 390] ou AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 557] (não Kabat)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 295] CDR1: RASQSIYNYLN [SEQ ID NO: 391] CDR2: AASNLHS [SEQ ID NO: 392] CDR3: QQAFHVPIT [SEQ ID NO: 393]
scFv de Ab25	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEEYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 475]	

Tabela 1	VH	VL
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGK***C***L EWVANINQDGSEEYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQAFHVPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 476]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab25	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCT ACAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCACAGCGGCGTGCCC AGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCA GCAGGCCTTCCACGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGT GGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTG GAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGCGGCTACTGGATGA GCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGC CAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGAGTACTACGTGGACAGCG TGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGCG ACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 517] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG	

Tabela 1	VH	VL
	GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC GGCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGT GCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGA GTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGG ACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTA CTACGGCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGG TGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATG ACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGT GACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAACTACCTGAA CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGCCGCCAGCAACCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCT GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCCA CGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 518]	
ADI-11826 [Ab26]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFPGYWMSWVRQA PGKGLEWVANINQDGSEVYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREAN YYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 296] CDR1: GYWMS [SEQ ID NO:	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAFHVPITFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 297] CDR1: RASQSIYNYLN [SEQ ID NO: 397] CDR2: AASSTQS [SEQ ID NO: 398]

Tabela 1	VH	VL
	394] ou FTFPGYWMS [SEQ ID NO: 558] (não Kabat) CDR2: NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 395] CDR3: EANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 396] ou AREANYYGNVGDDY [SEQ ID NO: 559] (não Kabat)	CDR3: QQAFHVPIT [SEQ ID NO: 399]
scFv de Ab26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPGYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 477] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPGYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 478]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCACCCAGAGCGGCGTGCC	

Tabela 1	VH	VL
Ab26	CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGGCCTTCCACGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGT GGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGG CTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCCGGCTACTGGATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGG CCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGACAGC GTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAG CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGC GACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 519] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCC CCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTA CTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTA CGGCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGA CCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGAC CCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTG	

Tabela 1	VH	VL
	ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAACTACCTGAAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA CGCCGCCAGCAGCACCCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCG GCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGC AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCCACG TGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 520]	
ADI-11828 [Ab27]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANINQDGSEVYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDVG PGIAYQGHFDYWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO: 298] CDR1: SYWMS [SEQ ID NO: 400] ou FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 560] (não Kabat) CDR2: NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 401] CDR3: DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 402] ou ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 561] (não Kabat)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSIYYYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 299] CDR1: RASQSIYYYLN [SEQ ID NO: 403] CDR2: AASSRQS [SEQ ID NO: 404] CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO: 405]
scFv de Ab27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYYLNWYQQKPGKAPKLLI	

Tabela 1	VH	VL
	YAASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPL TFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINQDGSEVY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAY QGHFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 479] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***L EWVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 480]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab27	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCT ACTACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCA AGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCAGGCAGAGCGGCGTGCCC AGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCA GCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGT GGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTG GAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGATGA GCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGC CAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGACAGCG TGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGC

Tabela 1	VH	VL
	CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCAGG GCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGC AGC [SEQ ID NO: 521] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCG GCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGT ACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGAC AACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCG GCATCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAG ATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAG GGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACTACTACCT GAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGA TCTACGCCGCCAGCAGCAGGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTC AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTA CGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAA G [SEQ ID NO: 522]	
ADI-11839 [Ab28]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSNYYMHWVRQA PGQGLEWMGWINPFSGGTR	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCEA SKGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

Tabela 1	VH	VL
	YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARDV GSSAYYYMDVWGKGTTVTVS S [SEQ ID NO: 300] CDR1: NYYMH [SEQ ID NO: 406] ou YTFSNYYMH [SEQ ID NO: 562] (não Kabat) CDR2: WINPFSGGTRYAQKFQG [SEQ ID NO: 407] CDR3: DVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO: 408] ou ARDVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO: 563] (não-Kabat)	SLQPEDFATYYCQQAFLFPPTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 301] CDR1: EASKGISSWLA [SEQ ID NO: 409] CDR2: AASDLQS [SEQ ID NO: 410] CDR3: QQAFLFPPT [SEQ ID NO: 411]
scFv de Ab28	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCEASKGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPP TFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGWINPFSGG TRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVGSSA YYYMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 481] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQ***C***L EWMGWINPFSGGTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDVGSSAYYYMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCEASKGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	

Tabela 1	VH	VL
	QQAFLFPPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 482]	
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab28	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCGAGGCCAGCAAGGGCATCA GCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCGACCTGCAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCC AGCAGGCCTTCCTGTTCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGT GCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAG GTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCAACTACTACATG CACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGG GCTGGATCAACCCCTTCAGCGGCGGCACCAGGTACGCCCAGAAG TTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCAC CGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCAGCAGCGCCTACTACTACA TGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO: 523] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTC AGCAACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTG CCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTTCAGCGGCGGCACCA GGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG	

Tabela 1	VH	VL
	CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCAGCA GCGCCTACTACTACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTG ACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGAC CCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTG ACCATCACCTGCGAGGCCAGCAAGGGCATCAGCAGCTGGCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGCCGCCAGCGACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCT GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCCT GTTCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO: 524]	
ADI-10152 [Ab29]	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFTSYWIGWVRQMP GKGLEWMGSIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARELAY GDYKGGVDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 302] CDR1: SYWIG [SEQ ID NO: 412] ou YSFTSYWIG [SEQ ID NO: 564] (não Kabat) CDR2: SIYPGDSDTRYSPSFQG [SEQ ID NO: 413] CDR3: ELAYGDYKGGVDY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQLDSPPPTFGGG TKVEIK [SEQ ID NO: 303] CDR1: RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO: 415] CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO: 416] CDR3: QQLDSPPPT [SEQ ID NO: 417]

Tabela 1	VH	VL
	[SEQ ID NO: 414] ou ARELAYGDYKGGVDY [SEQ ID NO: 565] (não Kabat)	
scFv de Ab29	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQLDSPPPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK***C***LEWMGSIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARELAYGDYKGGVDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 483] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK***C***LEWMGSIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARELAYGDYKGGVDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQLDSPPPTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 484]
Sequência de nucleotídeos exemplificativa de scFv de Ab29	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGGACAGCCCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGAGAGCC

Tabela 1	VH	VL
	TGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACT GGATCGGCTGGGTGAGGCAGATGCCCGGCAAGTGCCTGGAGTG GATGGGCAGCATCTACCCCGGCGACAGCGACACCAGGTACAGCC CCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATC AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACAC CGCCATGTACTACTGCGCCAGGGAGCTGGCCTACGGCGACTACA AGGGCGGCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGT GAGCAGC [SEQ ID NO: 525] GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCG GCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTC ACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGAGGCAGATGCCCGGCAAGTG CCTGGAGTGGATGGGCAGCATCTACCCCGGCGACAGCGACACCA GGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGAC AAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGGGAGCTGGCCTACG GCGACTACAAGGGCGGCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTG GTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCT GACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGG CCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTTC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC AGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCT GGACAGCCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGA	

Tabela 1	VH	VL
	TCAAG [SEQ ID NO: 526]	
Clone 280-31-01 (mut) do documento WO2012045752	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 418] CDR1: DYAIS [SEQ ID NO: 422] CDR2: RIIPILGVADYAQKFQG [SEQ ID NO: 423] CDR3: NWADAFDI [SEQ ID NO: 424]	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGQGTKLEIK [SEQ ID NO: 419] CDR1: RASQGISSVLA [SEQ ID NO: 425] CDR2: DASSLES [SEQ ID NO: 426] CDR3: QQFDSSIT [SEQ ID NO: 427]
scFv de clone 280-31-01 (mut) do documento WO2012045752	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFG***C***GTKLEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQ***C***LEWMGRIIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 485] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQ***C***LEWMGRIIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSIT

Tabela 1	VH	VL
	FG***C***GTKLEIK [SEQ ID NO: 486]	
lintuzumabe	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYNMHWVRQ APGQGLEWIGYIYPYNGGTGY NQKFKSKATITADESTNTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGRPA MDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 420] CDR1: DYNMH [SEQ ID NO: 428] CDR2: YIYPYNGGTGYNQKFKS [SEQ ID NO: 429] CDR3: GRPAMDY [SEQ ID NO: 430]	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SESVDNYGISFMNWFQQKPGKAP KLLIYAASNQGSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVP WTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 421] CDR1: RASESVDNYGISFMN [SEQ ID NO: 431] CDR2: AASNQGS [SEQ ID NO: 432] CDR3: QQSKEVPWT [SEQ ID NO: 433]
scFv de lintuzumabe	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGK APKLLIYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQ SKEVPWTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQ***C***LEWIGYIYP YNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGR PAMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 487] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQ***C*** LEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGG** **S**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPG	

Tabela 1	VH	VL
	KAPKLLIYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQ QSKEVPWTFG***C***GTKVEIK [SEQ ID NO: 488]	

Um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33humano e/ou CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino).

[0225] Num aspecto, a invenção fornece um sítio de ligação a antígeno incluindo um domínio variável de cadeia pesada que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e/ou CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino).

[0226] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDV WGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 1]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada inclui sequências de aminoácidos FTFSSYGMS [SEQ ID NO: 21] como a primeira região determinante de complementaridade 1 (“CDR1”), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] como a segunda CDR (“CDR2”) e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 23] como a terceira CDR (“CDR3”) da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada inclui sequências de aminoácidos SYGMS [SEQ ID NO: 434] como a primeira região determinante de complementaridade 1 (“CDR1”), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] como a segunda CDR (“CDR2”) e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 435] como a terceira CDR (“CDR3”) da

SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 2]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 24] como CDR1, DASSLES [SEQ ID NO: 25] como CDR2 e QQYESFPT [SEQ ID NO: 26] como CDR3 da SEQ ID NO: 2.

[0227] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 3]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 27] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 29] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] como CDR2 e PLNAGELDV [SEQ ID NO: 436] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 4]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 30] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 31] como CDR2 e QQLESYPLT [SEQ ID NO: 32] como CDR3 da SEQ ID NO: 4.

[0228] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGESTY FADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 5]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSKYTMS [SEQ ID NO: 33] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 35] como CDR3 da SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos KYTMS [SEQ ID NO: 183] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2, e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 184] como CDR3 de SEQ ID NO: 5. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 5 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 6]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 36] como CDR1, KASSLES [SEQ ID NO: 37] ou KASSLE [SEQ ID NO: 185] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 38] como CDR3 da SEQ ID NO: 6.

[0229] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSW GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWG

RGTLVTVSS [SEQ ID NO: 7]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] como CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 41] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos DYYMH [SEQ ID NO: 437] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2 e EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 438] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%

ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44] como CDR3 da SEQ ID NO: 8.

[0230] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDGSE KSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVT VSS [SEQ ID NO: 9]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFGSYWMS [SEQ ID NO: 45] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 47] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e RPLNAGELDV [SEQ ID NO: 182] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 10]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 48] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 49] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 50] como CDR3 da SEQ ID NO: 10.

[0231] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK GYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 11]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de

aminoácidos FTFPSYWMS [SEQ ID NO: 51] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 53] como CDR3 da SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e PLNAGELDV [SEQ ID NO: 439] como CDR3 da SEQ ID NO: 11. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 12]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 54] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 55] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 56] como CDR3 da SEQ

ID NO: 12.

[0232] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGT TVTVSS [SEQ ID NO: 13]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFGTYYMH [SEQ ID NO: 57] como CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] como CDR2 e ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 59] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos TYYMH [SEQ ID NO: 440] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 441] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 14]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 61] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62] como CDR3 da SEQ ID NO: 14.

[0233] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIYY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 15]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 63] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 65] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia

pesada incorpora sequências de aminoácidos SYAMS [SEQ ID NO: 442] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 443] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 16]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, que inclui sequências de aminoácidos RASNSISSWLA [SEQ ID NO: 66] como CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO: 67] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 68] como CDR3 da SEQ ID NO: 16.

[0234] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33

humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINTDGSEV YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO: 17]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 17. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 69] como CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] como CDR2 e ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 71] como CDR3 da SEQ ID NO: 17. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] como CDR2 e DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 444] como CDR3 da SEQ ID NO: 17. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRF

SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 18]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18, que inclui sequências de aminoácidos RASQVIYSYLN [SEQ ID NO: 72] como CDR1, AASSLKS [SEQ ID NO: 73] como CDR2 e QQVYDTPLT [SEQ ID NO: 74] como CDR3 da SEQ ID NO: 18.

[0235] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 19]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 19. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSISSTDYYWG [SEQ ID NO: 75] como CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] como CDR2 e ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 77] como CDR3 da SEQ ID NO: 19. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos STDYYWG [SEQ ID NO: 445] como CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] como CDR2 e ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 446] como CDR3 da SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, o domínio variável

de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 20]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20, que inclui sequências de aminoácidos RASHSVYSYLA [SEQ ID NO: 78] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 79] como CDR2 e QQYDNLPT [SEQ ID NO: 80] como CDR3 da SEQ ID NO: 20.

[0236] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 304 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 306 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 528 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 529 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 307 como CDR1, SEQ ID NO: 308 como CDR2 e SEQ ID NO: 309 como CDR3 da SEQ ID NO: 267.

[0237] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 310 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 312 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 530 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 531 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de

cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 313 como CDR1, SEQ ID NO: 314 como CDR2 e SEQ ID NO: 315 como CDR3 da SEQ ID NO: 269.

[0238] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 316 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 318 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 532 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 533 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 319 como CDR1, SEQ ID NO: 320 como CDR2 e SEQ ID NO: 321 como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[0239] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 322 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 324 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 534 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 535 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de

ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 325 como CDR1, SEQ ID NO: 326 como CDR2 e SEQ ID NO: 327 como CDR3 da SEQ ID NO: 273.

[0240] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 328 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID NO: 330 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 536 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID

NO: 537 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 331 como CDR1, SEQ ID NO: 332 como CDR2 e SEQ ID NO: 333 como CDR3 da SEQ ID NO: 275.

[0241] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à

SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 334 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 336 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 538 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 539 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 337 como CDR1, SEQ ID NO: 338 como CDR2 e SEQ ID NO: 339 como CDR3 da SEQ ID NO: 277.

[0242] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33

humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 340 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 342 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 540 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 541 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 343 como CDR1, SEQ ID NO: 344 como CDR2 e SEQ ID NO: 345 como CDR3 da SEQ ID NO: 279.

[0243] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 346 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 348 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 542 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 543 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável

de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 349 como CDR1, SEQ ID NO: 350 como CDR2 e SEQ ID NO: 351 como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

[0244] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 352 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 354 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 544 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 545 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo

menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 355 como CDR1, SEQ ID NO: 356 como CDR2 e SEQ ID NO: 357 como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[0245] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 358 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 546 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos

pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 361 como CDR1, SEQ ID NO: 362 como CDR2 e SEQ ID NO: 363 como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[0246] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 364 como CDR1, SEQ ID NO:

365 como CDR2 e SEQ ID NO: 366 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 548 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 549 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 367 como CDR1, SEQ ID NO: 368 como CDR2 e SEQ ID NO: 369 como CDR3 da SEQ ID NO: 287.

[0247] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*,

pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3

da SEQ ID NO: 289.

[0248] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 376 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 378 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 552 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 553 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 379 como CDR1, SEQ ID NO: 380 como CDR2 e SEQ ID NO: 381 como CDR3 da SEQ ID NO: 291.

[0249] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 382 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 384 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 554 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 555 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio

variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 385 como CDR1, SEQ ID NO: 386 como CDR2 e SEQ ID NO: 387 como CDR3 da SEQ ID NO: 293.

[0250] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 388 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID NO: 390 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 556 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID NO: 557 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 é

combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo,* pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 391 como CDR1, SEQ ID NO: 392 como CDR2 e SEQ ID NO: 393 como CDR3 da SEQ ID NO: 295.

[0251] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 394 como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 396 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de

aminoácidos SEQ ID NO: 558 como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 559 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 397 como CDR1, SEQ ID NO: 398 como CDR2 e SEQ ID NO: 399 como CDR3 da SEQ ID NO: 297.

[0252] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano e CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino); o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298. Em

algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 400 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 402 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 560 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 561 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 403 como CDR1, SEQ ID NO: 404 como CDR2 e SEQ ID NO: 405 como CDR3 da SEQ ID NO: 299.

[0253] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 406 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 408 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 562 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 563 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 409 como CDR1, SEQ ID NO: 410 como CDR2 e SEQ ID NO: 411 como CDR3 da SEQ ID NO: 301.

[0254] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo num domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 412 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 414 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 564 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 565 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência

de aminoácidos da SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 415 como CDR1, SEQ ID NO: 416 como CDR2 e SEQ ID NO: 417 como CDR3 da SEQ ID NO: 303.

Um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional num domínio extracelular do CD33 humano e/ou do CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino).

[0255] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 humano e/ou do CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino).

[0256] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V de domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 3]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 3. Em algumas

modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 27] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 28] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 29] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 4]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 30] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 31] como CDR2 e QQLESYPLT [SEQ ID NO: 32] como CDR3 da SEQ ID NO: 4.

[0257] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V do domínio extracelular de CD33 humano;

o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK GYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 11]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFPSYWMS [SEQ ID NO: 51] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 53] como CDR3 da SEQ ID NO: 11. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 12]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado

com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 54] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 55] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 56] como CDR3 da SEQ ID NO: 12.

[0258] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V do domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIYY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 15]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 63] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 65] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID

NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 16]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, que inclui sequências de aminoácidos RASNSISSWLA [SEQ ID NO: 66] como CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO: 67] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 68] como CDR3 da SEQ ID NO: 16.

[0259] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V do domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 316 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 318 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 532 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 533 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de

anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 319 como CDR1, SEQ ID NO: 320 como CDR2 e SEQ ID NO: 321 como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[0260] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V do domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências

de aminoácidos SEQ ID NO: 322 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 324 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 534 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 535 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 325 como CDR1, SEQ ID NO: 326 como CDR2 e SEQ ID NO: 327 como CDR3 da SEQ ID NO: 273.

[0261] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V do domínio extracelular de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que

inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 346 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 348 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 542 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 543 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 349 como CDR1, SEQ ID NO: 350

como CDR2 e SEQ ID NO: 351 como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

Um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um epítopo conformacional num domínio extracelular do CD33 humano, porém não a um epítopo conformacional num domínio extracelular do CD33 Cinomolgo/Rhesus (cino)

[0262] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 humano, porém não reconhece e/ou se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 cino.

[0263] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 humano, porém não reconhece e/ou se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 cino; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*e.g.*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSW GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWG RGTLVTVSS [SEQ ID NO: 7]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] como CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 41] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44] como CDR3 da SEQ ID NO: 8.

[0264] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que reconhece e se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 humano, porém não reconhece e/ou se liga a um ou mais epítopos conformacionais no domínio extracelular do CD33 cino; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*e.g.*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS

TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGT TVTVSS [SEQ ID NO: 13]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFGTYYMH [SEQ ID NO: 57] como CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] como CDR2 e ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 59] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 14]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 61] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62] como CDR3 da SEQ ID NO: 14.

[0265] Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada incluindo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGT TVTVSS [SEQ ID NO: 13] se liga ao domínio extracelular de comprimento total de CD33 humano, porém não se liga ao domínio V ou domínio C de CD33 humano individualmente, e não bloqueia transversalmente a ligação a CD33 humano com lintuzumabe. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada, incluindo uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 e é pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 14], se liga ao domínio extracelular de comprimento total de CD33 humano, porém não se liga ao domínio V ou domínio C de CD33 humano individualmente, e não bloqueia transversalmente a ligação a CD33 humano com lintuzumabe. Em certas modalidades, um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 e é pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência

de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 61] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62] como CDR3 da SEQ ID NO: 14, se liga ao domínio extracelular de comprimento total de CD33 humano, porém não se liga ao domínio V ou domínio C de CD33 humano individualmente, e não bloqueia transversalmente a ligação a CD33 humano com lintuzumabe.

Um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano

[0266] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDV WGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 1]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada inclui sequências de aminoácidos FTFSSYGMS [SEQ ID NO: 21] como a primeira região determinante de complementaridade 1 (“CDR1”), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO: 22] como a segunda CDR (“CDR2”) e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 23] como a terceira CDR (“CDR3”) da SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de

ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 2]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 24] como CDR1, DASSLES [SEQ ID NO: 25] como CDR2 e QQYESFPT [SEQ ID NO: 26] como CDR3 da SEQ ID NO: 2.

[0267] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 3]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 27] como CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG

[SEQ ID NO: 28] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 29] como CDR3 da SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 4]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 30] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 31] como CDR2 e QQLESYPLT [SEQ ID NO: 32] como CDR3 da SEQ ID NO: 4.

[0268] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGESTY FADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 5]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSKYTMS [SEQ ID NO: 33] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 35] como CDR3 da SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos KYTMS [SEQ ID NO: 183] como CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO: 34] como CDR2, e EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 184] como CDR3 de SEQ ID NO: 5. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 6]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 pode ser pareado

com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 36] como CDR1, KASSLES [SEQ ID NO: 37] ou KASSLE [SEQ ID NO: 185] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 38] como CDR3 da SEQ ID NO: 6.

[0269] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDGSE KSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVT VSS [SEQ ID NO: 9]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFGSYWMS [SEQ ID NO: 45] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 47] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SYWMS [SEQ ID NO: 181] como CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO: 46] como CDR2 e RPLNAGELDV [SEQ ID NO: 182] como CDR3 da SEQ ID NO: 9. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia

pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 10]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 48] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 49] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 50] como CDR3 da SEQ ID NO: 10.

[0270] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK GYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTV SS [SEQ ID NO: 11]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFPSYWMS [SEQ ID NO: 51] como CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO: 52] como CDR2 e ARPLNAGELDV [SEQ ID NO: 53] como CDR3 da SEQ

ID NO: 11. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 12]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12, que inclui sequências de aminoácidos RASQSISSWLA [SEQ ID NO: 54] como CDR1, EASSLES [SEQ ID NO: 55] como CDR2 e QQSQSYPPIT [SEQ ID NO: 56] como CDR3 da SEQ ID NO: 12.

[0271] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS

TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGT TVTVSS [SEQ ID NO: 13]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFGTYYMH [SEQ ID NO: 57] como CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO: 58] como CDR2 e ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO: 59] como CDR3 da SEQ ID NO: 13. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 14]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14, que inclui sequências de aminoácidos RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 60] como CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO: 61] como CDR2 e QQAHSYPLT [SEQ ID NO: 62] como CDR3 da SEQ ID NO: 14.

[0272] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIYY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVW GQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 15]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 63] como CDR1, SISSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO: 64] como CDR2 e AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO: 65] como CDR3 da SEQ ID NO: 15. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 16]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou

100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, que inclui sequências de aminoácidos RASNSISSWLA [SEQ ID NO: 66] como CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO: 67] como CDR2 e QQYDDLPT [SEQ ID NO: 68] como CDR3 da SEQ ID NO: 16.

[0273] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINTDGSEV YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO: 17]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 17. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos FTFSSYWMS [SEQ ID NO: 69] como CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO: 70] como CDR2 e ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO: 71] como CDR3 da SEQ ID NO: 17. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo

pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 18]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18, que inclui sequências de aminoácidos RASQVIYSYLN [SEQ ID NO: 72] como CDR1, AASSLKS [SEQ ID NO: 73] como CDR2 e QQVYDTPLT [SEQ ID NO: 74] como CDR3 da SEQ ID NO: 18.

[0274] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 19]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 19. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos GSISSTDYYWG [SEQ ID NO: 75] como CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 76] como CDR2 e ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 77] como CDR3 da SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 20]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20, que inclui sequências de aminoácidos RASHSVYSYLA [SEQ ID NO: 78] como CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO: 79] como CDR2 e QQYDNLPT [SEQ ID NO: 80] como CDR3 da SEQ ID NO: 20.

[0275] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 304 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID

NO: 306 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 528 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 529 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 307 como CDR1, SEQ ID NO: 308 como CDR2 e SEQ ID NO: 309 como CDR3 da SEQ ID NO: 267.

[0276] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ

ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 310 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 312 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 530 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 531 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 313 como CDR1, SEQ ID NO: 314 como CDR2 e SEQ ID NO: 315 como CDR3 da SEQ ID NO: 269.

[0277] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 316 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 318 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 532 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 533 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 319 como CDR1, SEQ ID NO: 320 como CDR2 e SEQ ID NO: 321 como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[0278] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 322 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 324 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 534 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 535 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de

anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 325 como CDR1, SEQ ID NO: 326 como CDR2 e SEQ ID NO: 327 como CDR3 da SEQ ID NO: 273.

[0279] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 328 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID NO: 330 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 536 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID NO: 537 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos

da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 331 como CDR1, SEQ ID NO: 332 como CDR2 e SEQ ID NO: 333 como CDR3 da SEQ ID NO: 275.

[0280] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 334 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 336 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 538 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 539 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 é combinado com um

domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 337 como CDR1, SEQ ID NO: 338 como CDR2 e SEQ ID NO: 339 como CDR3 da SEQ ID NO: 277.

[0281] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 340 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 342 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 540 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 541 como CDR3 da SEQ ID

NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 343 como CDR1, SEQ ID NO: 344 como CDR2 e SEQ ID NO: 345 como CDR3 da SEQ ID NO: 279.

[0282] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de

aminoácidos SEQ ID NO: 346 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 348 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 542 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 543 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 349 como CDR1, SEQ ID NO: 350 como CDR2 e SEQ ID NO: 351 como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

[0283] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 352 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 354 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 544 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 545 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 355 como CDR1, SEQ ID NO: 356 como CDR2 e SEQ ID NO: 357 como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[0284] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 358 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 546 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo

pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 361 como CDR1, SEQ ID NO: 362 como CDR2 e SEQ ID NO: 363 como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[0285] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 364 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 366 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 548 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 549 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID

NO: 287. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 367 como CDR1, SEQ ID NO: 368 como CDR2 e SEQ ID NO: 369 como CDR3 da SEQ ID NO: 287.

[0286] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 382 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 384 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 554 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 555 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 385 como CDR1, SEQ ID NO: 386 como CDR2 e SEQ ID NO: 387 como CDR3 da SEQ ID NO: 293.

[0287] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 388 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID NO: 390 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 556 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID NO: 557 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%)

idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 391 como CDR1, SEQ ID NO: 392 como CDR2 e SEQ ID NO: 393 como CDR3 da SEQ ID NO: 295.

[0288] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 394 como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 396 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 558

como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 559 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 397 como CDR1, SEQ ID NO: 398 como CDR2 e SEQ ID NO: 399 como CDR3 da SEQ ID NO: 297.

[0289] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 298. Em algumas

modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 400 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 402 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 560 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 561 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 403 como CDR1, SEQ ID NO: 404 como CDR2 e SEQ ID NO: 405 como CDR3 da SEQ ID NO: 299.

[0290] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência

de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 412 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 414 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 564 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 565 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 415 como CDR1, SEQ ID NO: 416

como CDR2 e SEQ ID NO: 417 como CDR3 da SEQ ID NO: 303.

Um sítio de ligação a antígeno que não se liga ao alelo R69G de CD33 humano

[0291] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga a CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo R69G de CD33 humano. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que não se liga ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSW GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWG RGTLVTVSS [SEQ ID NO: 7]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] como CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 41] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de

cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44] como CDR3 da SEQ ID NO: 8.

[0292] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

[0293] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 376 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 378 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em

algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 552 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 553 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 379 como CDR1, SEQ ID NO: 380 como CDR2 e SEQ ID NO: 381 como CDR3 da SEQ ID NO: 291.

[0294] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo R69G de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%

ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 406 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 408 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 562 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 563 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 409 como CDR1, SEQ ID NO: 410 como CDR2 e SEQ ID NO: 411 como CDR3 da SEQ ID NO: 301.

Um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo incluindo R69G em CD33 humano

[0295] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui R69. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui R69G; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSW GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWG RGTLVTVSS [SEQ ID NO: 7]. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos YTFSDYYMH [SEQ ID NO: 39] como CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 40] como CDR2 e AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO: 41] como CDR3 da SEQ ID NO: 7. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 8]. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8, que inclui sequências de aminoácidos RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO: 42] como CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO: 43] como CDR2 e MQDVALPIT [SEQ ID NO: 44] como CDR3 da SEQ ID NO: 8.

[0296] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui R69G; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é

combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

[0297] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui R69G; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 376 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 378 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de

aminoácidos SEQ ID NO: 552 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 553 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 379 como CDR1, SEQ ID NO: 380 como CDR2 e SEQ ID NO: 381 como CDR3 da SEQ ID NO: 291.

[0298] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui R69G; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o

domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 406 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 408 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 562 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 563 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 409 como CDR1, SEQ ID NO: 410 como CDR2 e SEQ ID NO: 411 como CDR3 da SEQ ID NO: 301.

Um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano

[0299] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano.

[0300] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 310 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 312 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 530 como CDR1, SEQ ID NO: 311 como CDR2 e SEQ ID NO: 531 como CDR3 da SEQ ID NO: 268. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 313 como CDR1, SEQ ID NO: 314 como CDR2 e SEQ ID NO: 315 como CDR3 da SEQ ID NO: 269.

[0301] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 328 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID NO: 330 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 536 como CDR1, SEQ ID NO: 329 como CDR2 e SEQ ID NO: 537 como CDR3 da SEQ ID NO: 274. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de

anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 275, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 331 como CDR1, SEQ ID NO: 332 como CDR2 e SEQ ID NO: 333 como CDR3 da SEQ ID NO: 275.

[0302] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 334 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 336 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 538 como CDR1, SEQ ID NO: 335 como CDR2 e SEQ ID NO: 539 como CDR3 da SEQ ID NO: 276. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com

capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 277, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 337 como CDR1, SEQ ID NO: 338 como CDR2 e SEQ ID NO: 339 como CDR3 da SEQ ID NO: 277.

[0303] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 382 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 384 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 554 como CDR1, SEQ ID NO: 383 como CDR2 e SEQ ID NO: 555 como CDR3 da SEQ ID NO: 292. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de

anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 293, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 385 como CDR1, SEQ ID NO: 386 como CDR2 e SEQ ID NO: 387 como CDR3 da SEQ ID NO: 293.

[0304] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 388 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID

NO: 390 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 556 como CDR1, SEQ ID NO: 389 como CDR2 e SEQ ID NO: 557 como CDR3 da SEQ ID NO: 294. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 295, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 391 como CDR1, SEQ ID NO: 392 como CDR2 e SEQ ID NO: 393 como CDR3 da SEQ ID NO: 295.

[0305] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ

ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 394 como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 396 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 558 como CDR1, SEQ ID NO: 395 como CDR2 e SEQ ID NO: 559 como CDR3 da SEQ ID NO: 296. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 297, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 397 como CDR1, SEQ ID NO: 398 como CDR2 e SEQ ID NO: 399 como CDR3 da SEQ ID NO: 297.

[0306] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 400 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 402 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 560 como CDR1, SEQ ID NO: 401 como CDR2 e SEQ ID NO: 561 como CDR3 da SEQ ID NO: 298. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 299, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 403 como CDR1, SEQ ID NO: 404 como CDR2 e SEQ ID NO: 405 como CDR3 da SEQ ID NO: 299.

[0307] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 376 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 378 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 552 como CDR1, SEQ ID NO: 377 como CDR2 e SEQ ID NO: 553 como CDR3 da SEQ ID NO: 290. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de

anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 291, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 379 como CDR1, SEQ ID NO: 380 como CDR2 e SEQ ID NO: 381 como CDR3 da SEQ ID NO: 291.

[0308] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 406 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 408 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 562 como CDR1, SEQ ID NO: 407 como CDR2 e SEQ ID NO: 563 como CDR3 da SEQ ID NO: 300. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos

da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 301, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 409 como CDR1, SEQ ID NO: 410 como CDR2 e SEQ ID NO: 411 como CDR3 da SEQ ID NO: 301.

Um sítio de ligação a antígeno que não se liga ao alelo S128N de CD33 humano

[0309] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga a CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano.

[0310] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 412 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 414 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências

de aminoácidos SEQ ID NO: 564 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 565 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 415 como CDR1, SEQ ID NO: 416 como CDR2 e SEQ ID NO: 417 como CDR3 da SEQ ID NO: 303.

[0311] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas

modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 304 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 306 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 528 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 529 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 307 como CDR1, SEQ ID NO: 308 como CDR2 e SEQ ID NO: 309 como CDR3 da SEQ ID NO: 267.

[0312] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de

ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 316 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 318 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 532 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 533 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 319 como CDR1, SEQ ID NO: 320 como CDR2 e SEQ ID NO: 321 como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[0313] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 322 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 324 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 534 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 535 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência

de aminoácidos da SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 325 como CDR1, SEQ ID NO: 326 como CDR2 e SEQ ID NO: 327 como CDR3 da SEQ ID NO: 273.

[0314] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 340 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 342 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 540 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 541 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio

variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 343 como CDR1, SEQ ID NO: 344 como CDR2 e SEQ ID NO: 345 como CDR3 da SEQ ID NO: 279.

[0315] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 346 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 348 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 542 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 543 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio

variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 349 como CDR1, SEQ ID NO: 350 como CDR2 e SEQ ID NO: 351 como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

[0316] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de

cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 352 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 354 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 544 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 545 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 355 como CDR1, SEQ ID NO: 356 como CDR2 e SEQ ID NO: 357 como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[0317] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio

variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 358 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 546 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID

NO: 361 como CDR1, SEQ ID NO: 362 como CDR2 e SEQ ID NO: 363 como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[0318] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 364 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 366 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 548 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 549 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 367 como CDR1, SEQ ID NO: 368 como CDR2 e SEQ ID NO: 369 como CDR3 da SEQ ID NO: 287.

[0319] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga ao CD33 humano do tipo selvagem, porém não ao alelo S128N de CD33 humano; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

Um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo incluindo S128 em CD33 humano

[0320] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128.

[0321] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 302. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 412 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 414 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em algumas

modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 564 como CDR1, SEQ ID NO: 413 como CDR2 e SEQ ID NO: 565 como CDR3 da SEQ ID NO: 302. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 303, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 415 como CDR1, SEQ ID NO: 416 como CDR2 e SEQ ID NO: 417 como CDR3 da SEQ ID NO: 303.

[0322] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 304 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 306 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 528 como CDR1, SEQ ID NO: 305 como CDR2 e SEQ ID NO: 529 como CDR3 da SEQ ID NO: 266. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 307 como CDR1, SEQ ID NO: 308 como CDR2 e SEQ ID NO: 309 como CDR3 da SEQ ID NO: 267.

[0323] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 316 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 318 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 532 como CDR1, SEQ ID NO: 317 como CDR2 e SEQ ID NO: 533 como CDR3 da SEQ ID NO: 270. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270 pode ser pareado com um domínio variável de

cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 271, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 319 como CDR1, SEQ ID NO: 320 como CDR2 e SEQ ID NO: 321 como CDR3 da SEQ ID NO: 271.

[0324] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 322 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 324 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 534 como CDR1, SEQ ID NO: 323 como CDR2 e SEQ ID NO: 535 como CDR3 da SEQ ID NO: 272. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 273, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 325 como CDR1, SEQ ID NO: 326 como CDR2 e SEQ ID NO: 327 como CDR3 da SEQ ID NO: 273.

[0325] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 340 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 342 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 540 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 541 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de

ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 343 como CDR1, SEQ ID NO: 344 como CDR2 e SEQ ID NO: 345 como CDR3 da SEQ ID NO: 279.

[0326] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 346 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID NO: 348 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 542 como CDR1, SEQ ID NO: 347 como CDR2 e SEQ ID

NO: 543 como CDR3 da SEQ ID NO: 280. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 281, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 349 como CDR1, SEQ ID NO: 350 como CDR2 e SEQ ID NO: 351 como CDR3 da SEQ ID NO: 281.

[0327] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à

SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 352 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 354 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 544 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 545 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 355 como CDR1, SEQ ID NO: 356 como CDR2 e SEQ ID NO: 357 como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[0328] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui

S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 358 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 546 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 361 como CDR1, SEQ ID NO: 362 como CDR2 e SEQ ID NO: 363 como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[0329] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 364 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 366 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 548 como CDR1, SEQ ID NO: 365 como CDR2 e SEQ ID NO: 549 como CDR3 da SEQ ID NO: 286. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, um domínio variável

de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 287, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 367 como CDR1, SEQ ID NO: 368 como CDR2 e SEQ ID NO: 369 como CDR3 da SEQ ID NO: 287.

[0330] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo exclusivo em CD33 humano que inclui S128; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo

menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

Um sítio de ligação a antígeno se liga ao domínio V de CD33 humano de maneira sensível à glicosilação

[0331] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga ao domínio V de CD33 humano de maneira sensível à glicosilação, *por exemplo*, se liga ao domínio V de CD33 apenas quando o domínio V é desglicosilado.

[0332] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo no domínio V de CD33 humano apenas quando o domínio V é desglicosilado; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio

variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 340 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 342 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 540 como CDR1, SEQ ID NO: 341 como CDR2 e SEQ ID NO: 541 como CDR3 da SEQ ID NO: 278. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 279, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 343 como CDR1, SEQ ID NO: 344 como CDR2 e SEQ ID NO: 345 como CDR3 da SEQ ID NO: 279.

[0333] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo no domínio V de CD33 humano apenas quando o domínio V é desglicosilado; o sítio de ligação a antígeno inclui

um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 352 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 354 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 544 como CDR1, SEQ ID NO: 353 como CDR2 e SEQ ID NO: 545 como CDR3 da SEQ ID NO: 282. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 283, que inclui

sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 355 como CDR1, SEQ ID NO: 356 como CDR2 e SEQ ID NO: 357 como CDR3 da SEQ ID NO: 283.

[0334] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo no domínio V de CD33 humano apenas quando o domínio V é desglicosilado; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 358 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 546 como CDR1, SEQ ID NO: 359 como CDR2 e SEQ ID NO: 360 como CDR3 da SEQ ID NO: 547. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos

90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 285, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 361 como CDR1, SEQ ID NO: 362 como CDR2 e SEQ ID NO: 363 como CDR3 da SEQ ID NO: 285.

[0335] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que se liga a um epítopo no domínio V de CD33 humano apenas quando o domínio V é desglicosilado; o sítio de ligação a antígeno inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo é pelo menos 95% idêntico à SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 370 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 372 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em algumas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada incorpora sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 550 como CDR1, SEQ ID NO: 371 como CDR2 e SEQ ID NO: 551 como CDR3 da SEQ ID NO: 288. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 é combinado com um domínio variável de cadeia leve para formar um sítio de ligação a antígeno com capacidade de ligação a CD33. Por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288 pode ser pareado com um domínio variável de cadeia leve de anticorpo pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 289, que inclui sequências de aminoácidos SEQ ID NO: 373 como CDR1, SEQ ID NO: 374 como CDR2 e SEQ ID NO: 375 como CDR3 da SEQ ID NO: 289.

Um sítio de ligação a antígeno que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, independentemente do perfil de glicosilação do CD33 alvejado

[0336] Num aspecto, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 ou 302, que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano independentemente do perfil de glicosilação do CD33 alvejado.

[0337] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, de modo que os epítopos sejam exclusivos em comparação com os epítopos alvejados por um ou

mais anticorpos anti-CD33 conhecidos na técnica. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno que inclui um domínio variável de cadeia pesada que se liga ao domínio extracelular em CD33 humano e/ou CD33 cino, que mostra reatividade cruzada de CD33 humano ou Cinomolgo/Rhesus (cino) e ligação de alta afinidade ao CD33 alvo.

Um segundo sítio de ligação a antígeno igual ou diferente do sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano

[0338] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno CD33 humano incluindo um domínio variável de cadeia pesada, que inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, ou 302, e compreende adicionalmente um segundo sítio de ligação a antígeno igual ou diferente do sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano.

Proteínas com sítios de ligação a antígeno

[0339] Um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo das SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 e/ou 302 pode ser, opcionalmente, acoplado a uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntico a uma região constante de anticorpo, tal como uma região constante de IgG incluindo domínios de dobradiça, CH2 e CH3 com ou sem um domínio CH1. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo humano, tal como uma região

constante de IgG1 humana, uma região constante de IGg2, uma região constante de IgG3 ou uma região constante de IgG4. Em algumas outras modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo de outro mamífero, tal como coelho, cão, gato, camundongo ou cavalo. Uma ou mais mutações podem ser incorporadas na região constante em comparação com uma região constante de IgG1 humana, por exemplo, em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e/ou K439. Substituições exemplificativas incluem, por exemplo, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I , Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D e K439E.

[0340] Em certas modalidades, as mutações que podem ser incorporadas no CH1 de uma região constante de IgG1 humana podem estar no aminoácido V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 e/ou V173. Em certas modalidades, as mutações que podem ser incorporadas no Ck de uma região constante de IgG1 humana podem estar no aminoácido E123, F116, S176, V163, S174 e/ou T164.

II. PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO MULTIESPECÍFICA

[0341] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um sítio de ligação a antígeno em uma proteína (*por exemplo*, uma proteína de ligação multiespecífica) que se liga a CD33 em uma célula de câncer, e o receptor NKG2D e o receptor CD16 em células exterminadoras naturais para ativar a célula

exterminadora natural. Como usado no presente documento, o termo "anticorpo" abrange proteínas (*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) que compreendem um ou mais sítios de ligação a antígeno (*por exemplo*, um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33), e não se limita a anticorpos uniespecíficos. Em certas modalidades, a proteína (*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) ou anticorpo é um anticorpo triespecífico, também chamado de Terapia de Interação de células NK Triespecíficas (TriNKET). A proteína (*por exemplo*, uma proteína de ligação multiespecífica) é útil nas composições farmacêuticas e métodos terapêuticos descritos no presente documento. A ligação da proteína incluindo um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33, e ao receptor NKG2D e ao receptor de CD16 em uma célula exterminadora natural intensifica a atividade da célula exterminadora natural em relação à destruição de uma célula de câncer. A ligação da proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 (*por exemplo*, uma proteína de ligação multiespecífica) em uma célula cancerosa aproxima a célula cancerosa da célula exterminadora natural, o que facilita a destruição direta e indireta da célula cancerosa pela célula exterminadora natural. A descrição adicional de proteínas de ligação multiespecífica exemplificativas é fornecida abaixo.

[0342] Em certas modalidades da presente divulgação, o primeiro componente das proteínas de ligação multiespecífica se liga a células que expressam CD33, que podem incluir, porém sem limitação, AML, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crônica, crise blástica mieloide de leucemia mielóide crônica e ALLs.

[0343] Em certas modalidades da presente divulgação, o segundo componente das proteínas de ligação multiespecíficas se liga a células que expressam receptor NKG2D, que podem incluir, mas sem limitações, células NK, células T de γδ e células T de $CD8^+$ αβ. Mediante a ligação de NKG2D, as proteínas

de ligação multiespecíficas podem impedir os aglutinantes naturais, como UBLP6 e MICA, de se ligarem a NKG2D e ativarem receptores NKG2D.

[0344] Em certas modalidades da presente divulgação, o terceiro componente para as proteínas de ligação multiespecíficas se liga às células que expressam CD16, um receptor de Fc na superfície de leucócitos incluindo células exterminadoras naturais, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e células dendríticas foliculares.

[0345] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma proteína que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a NKG2D, sendo que o sítio de ligação a antígeno compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende:

CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de SYSMN [SEQ ID NO: 192];

CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de SISSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO: 112]; e

CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de GAPXGAAAGWFDP [SEQ ID NO: 527], em que X é A, V, L, I, P, F, W, G, S, T, C, N, Q ou Y; e

um domínio variável de cadeia leve que compreende:

CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 114],

CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de AASSLQS [SEQ ID NO: 115], e

CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116].

[0346] Em certas modalidades, X é A, V, L, I, P, F ou W. Em certas modalidades, X é V, L ou I. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos de CDR3 no domínio variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ

ID NO: 195.

[0347] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 191; e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 191; e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[0348] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno que se liga a NKG2D está sob a forma de um fragmento Fab. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno que se liga a NKG2D está sob a forma de um scFv.

[0349] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que compreende (a) um primeiro sítio de ligação a antígeno que compreende um fragmento Fab que se liga a NKG2D como divulgado no presente documento; (b) um segundo sítio de ligação a antígeno que compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv) que se liga a um antígeno associado a tumor (*por exemplo*, CD33); e (c) um domínio Fc de anticorpo ou uma porção do mesmo suficiente para se ligar a CD16, ou um terceiro sítio de ligação a antígeno que se liga a CD16.

[0350] As proteínas de ligação multiespecífica descritas no presente documento podem assumir vários formatos. Por exemplo, um formato é um anticorpo multiespecífico heterodimérico que inclui uma primeira cadeia pesada de imunoglobulina, uma primeira cadeia leve de imunoglobulina, uma segunda

cadeia pesada de imunoglobulina e uma segunda cadeia leve de imunoglobulina. A primeira cadeia pesada de imunoglobulina inclui um primeiro domínio de Fc (dobradiça-CH2-CH3), um primeiro domínio variável de cadeia pesada e opcionalmente primeiro domínio de cadeia pesada CH1. A primeira cadeia leve de imunoglobulina inclui um primeiro domínio variável de cadeia leve e um primeiro domínio constante de cadeia leve. A primeira cadeia leve de imunoglobulina, juntamente com a primeira cadeia pesada de imunoglobulina, forma um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. A segunda cadeia pesada de imunoglobulina compreende um segundo domínio de Fc (dobradiça-CH2-CH3), um segundo domínio variável de cadeia pesada e opcionalmente um segundo domínio de cadeia pesada de CH1. A segunda cadeia leve de imunoglobulina inclui um segundo domínio variável de cadeia leve e um segundo domínio constante de cadeia leve. A segunda cadeia leve de imunoglobulina, juntamente com a segunda cadeia pesada de imunoglobulina, forma um sítio de ligação a antígeno que se liga a NKG2D. O primeiro domínio Fc e o segundo domínio Fc juntos são capazes de se ligarem a CD16.

[0351] Um outro formato exemplificativo envolve um anticorpo multiespecífico heterodimérico que inclui uma primeira cadeia pesada de imunoglobulina, uma segunda cadeia pesada de imunoglobulina e uma cadeia leve de imunoglobulina. A primeira cadeia pesada de imunoglobulina inclui um primeiro domínio de Fc (dobradiça-CH2-CH3) fundido através de um ligante ou uma dobradiça de anticorpo com um fragmento variável de cadeia única (scFv) composto de um domínio variável de cadeia pesada e domínio variável de cadeia leve que emparelha e se liga a CD33 ou NKG2D. A segunda cadeia pesada de imunoglobulina inclui um segundo domínio de Fc (dobradiça-CH2-CH3), um segundo domínio variável de cadeia pesada e opcionalmente um domínio de cadeia pesada CH1. A cadeia leve de imunoglobulina inclui um domínio variável

de cadeia leve e um domínio constante de cadeia leve. A segunda cadeia pesada de imunoglobulina emparelha com a cadeia leve de imunoglobulina e se liga a NKG2D ou CD33. O primeiro domínio Fc e o segundo domínio Fc juntos são capazes de se ligarem a CD16.

[0352] Um ou mais motivos de ligação adicionais podem ser fundidos com a terminação C do domínio CH3 de região constante, opcionalmente através de uma sequência ligante. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno poderia ser uma região variável de cadeia única ou estabilizada por dissulfeto (scFv) ou poderia formar uma molécula tetravalente ou trivalente.

[0353] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de Triomab, que é um anticorpo trifuncional, biespecífico que mantém um formato semelhante à IgG. Esta quimera consiste em dois semianticorpos, cada um com uma cadeia leve e uma cadeia pesada, que se originam de dois anticorpos parentais.

[0354] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica é a forma de Cadeia Leve (LC) Comum de KiH, que envolve a tecnologia *knobs-into-holes* (KIHs). O KIH envolve a manipulação de domínios C_H3 para criar um "*knob*" ou um "*hole*" em cada cadeia pesada para promover a heterodimerização. O conceito por trás da tecnologia de Fc "*Knobs-into-Holes* (KiH)" era introduzir um "*knob*" num domínio CH3 (CH3A) pela substituição de um pequeno resíduo por um volumoso (*por exemplo*, $T366W_{CH3A}$ na numeração EU). Para acomodar o "*knob*", uma superfície de "*hole*" complementar foi criada no outro domínio CH3 (CH3B), substituindo os resíduos vizinhos mais próximos ao knob por outros menores (*por exemplo*, $T366S/L368A/Y407V_{CH3B}$). A mutação "*hole*" foi otimizada por triagem de biblioteca de fagos guiada por estrutura (Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library, *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1):26–35).

As estruturas de cristal de raios X de variantes Fc de KiH (Elliott JM, Ultsch M, Lee J, Tong R, Takeda K, Spiess C, *et al.*, Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction. *J. Mol. Biol.* (2014) 426(9):1947–57; Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T, Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcgammaRs. *Mol. Immunol.* (2014) 58(1):132–8) demonstraram que a heterodimerização é termodinamicamente favorecida por interações hidrofóbicas conduzidas por complementaridade estérica na interface de núcleo de domínio inter-CH3, enquanto as interfaces knob–knob e hole–hole não favorecem a homodimerização devido ao impedimento estérico e interrupção das interações favoráveis, respectivamente.

[0355] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de imunoglobulina de domínio variável duplo (DVD-Ig™), que combina os domínios de ligação alvo de dois anticorpos monoclonais através de ligantes flexíveis de ocorrência natural e produz uma molécula semelhante à IgG tetravalente.

[0356] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de interface de Fab Ortogonal (Orto-Fab). Na abordagem de IgG orto-Fab (Lewis SM, Wu X, Pustilnik A, Sereno A, Huang F, Rick HL, *et al*., Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface. *Nat. Biotechnol.* (2014) 32(2):191–8), projeto regional baseado em estrutura introduz mutações complementares na interface LC e $HC_{VH\text{-}CH1}$ apenas num Fab, sem que nenhuma alteração seja feita no outro Fab.

[0357] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está no formato de Ig 2 em 1. Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de ES, que é um construto heterodimérico

contendo dois Fabs diferentes que se ligam aos alvos 1 e ao alvo 2 fundidos com o Fc. A heterodimerização é garantida por mutações de condução eletrostática no Fc.

[0358] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma κλ-Body, que é um construto heterodimérico com dois Fabs diferentes usados para Fc estabilizado por mutações de heterodimerização: Fab1 de alvejamento de antígeno 1 contém LC kappa, enquanto o segundo Fab de alvejamento de antígeno 2 contém LC lambda. A Figura 30A é uma representação exemplificativa de uma forma de um κλ-Body; a Figura 30B é uma representação exemplificativa de outro κλ-Body.

[0359] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de Permuta de Braço Fab (anticorpos que permutam braços Fab por troca de uma cadeia pesada e uma cadeia leve ligada (meia molécula) com um par de cadeias pesada-leve de outra molécula, que resulta em anticorpos biespecíficos). Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma SEED Body. A plataforma de domínio manipulado por permuta de fita (SEED) foi projetada para gerar moléculas semelhantes a anticorpos assimétricas e biespecíficas, uma capacidade que expande as aplicações terapêuticas de anticorpos naturais. Esta plataforma obtida mediante engenharia de proteínas se baseia em permuta de sequências estruturalmente relacionadas de imunoglobulina dentro dos domínios CH3 conservados. O projeto SEED permite a geração eficiente de heterodímeros AG/GA, enquanto desfavorece a homodimerização de domínios CH3 de SEED AG e GA. (Muda M. *et al*., *Protein Eng. Des. Sel.* (2011, 24(5):447-54)). Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma de LuZ-Y, em que um zíper da leucina é usado para induzir a heterodimerização de duas HCs diferentes. (Wranik, BJ. *et al*., *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).

[0360] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma Cov-X-Body. Em CovX-Bodies biespecíficos, dois peptídeos diferentes são unidos usando um ligante de azetidinona ramificado e fundido com o anticorpo de arcabouço sob condições moderadas de maneira sítio-específica. Enquanto os farmacóforos são responsáveis por atividades funcionais, o arcabouço do anticorpo confere meia-vida longa e distribuição semelhante à Ig. Os farmacóforos podem ser quimicamente otimizados ou substituídos por outros farmacóforos para gerar anticorpos biespecíficos otimizados ou exclusivos. (Doppalapudi VR *et al.*, *PNAS* (2010), 107(52);22611-22616).

[0361] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob uma forma heterodimérica Oasc-Fab que inclui Fab que se liga ao alvo 1 e scFab que se liga ao alvo 2 fundidos com Fc. A heterodimerização é garantida por mutações no Fc.

[0362] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma DuetMab, que é um construto heterodimérico contendo dois Fabs diferentes que se ligam aos antígenos 1 e 2 e Fc estabilizado por mutações de heterodimerização: Fab 1 e 2 contêm pontes S-S diferenciais que garantem o pareamento correto de LC e HC.

[0363] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma CrossmAb, que é um construto heterodimérico com dois Fabs diferentes que se ligam a alvos 1 e 2 para Fc estabilizado por heterodimerização: Os domínios CL e CH1 e os domínios VH e VL são trocados, *por exemplo*, CH1 é fundida em linha com VL, enquanto CL é fundida em linha com VH.

[0364] Em algumas modalidades, a proteína de ligação multiespecífica está sob a forma Fit-Ig, que é um construto homodimérico em que Fab que se liga ao antígeno 2 é fundido com a terminação N de HC de Fab que se liga ao antígeno

1. O construto contém Fc do tipo selvagem.

[0365] Formatos adicionais das proteínas de ligação multiespecífica podem ser desenvolvidos combinando vários formatos de fragmentos de ligação a CD33 descritos no presente documento.

[0366] Em certas modalidades da presente divulgação, o terceiro componente para as proteínas de ligação multiespecífica é uma região constante de anticorpo. Em certas modalidades, cada uma das duas cadeias pesadas de imunoglobulina da região constante de anticorpo inclui uma região constante com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à região constante de IgG1 humana. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439; e a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439.

[0367] Em certas modalidades da presente divulgação, o sítio de ligação a antígeno NKG2D compreende:

(1) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 81 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%

(*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 82 [ADI-29379];

(2) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 83 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 84 [ADI-29463];

(3) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 85 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 86 [ADI-27744];

(4) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 87 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 88 [ADI-27749];

(5) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 191 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 88 [A49MI]; ou

(6) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência

de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 89 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 90 [ADI-29378].

[0368] Em certas modalidades da presente divulgação, o sítio de ligação a antígeno NKG2D compreende:

(1) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 124 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 125 [ADI-27705];

(2) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 129 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 130 [ADI-27724];

(3) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 131 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 132 [ADI-27740];

(4) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 133 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 134 [ADI-27741];

(5) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 135 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 136 [ADI-27743];

(6) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 137 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 138 [ADI-28153];

(7) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 139 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 140 [ADI-28226] (C26)];

(8) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 141 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%)

idêntica a uma SEQ ID NO: 142;

(9) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 143 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 144;

(10) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 145 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 146;

(11) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 147 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 148;

(12) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 149 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 150;

(13) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 151 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 152;

(14) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 153 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 154;

(15) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 155 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 156;

(16) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 157 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 158;

(17) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 159 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%)

idêntica a uma SEQ ID NO: 160;

(18) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 161 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 162;

(19) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 163 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 164;

(20) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 165 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 166;

(21) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 167 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 168;

(22) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 175 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 176;

(23) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 583 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 584; ou

(24) um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 585 e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma SEQ ID NO: 580.

[0369] A Tabela 2 lista sequências de peptídeos de domínios variáveis de cadeia pesada e domínios variáveis de cadeia leve que, em combinação, podem se ligar a NKG2D. Exceto onde indicado em contrário, as sequências de CDR fornecidas na Tabela 2 são determinadas sob Kabat. Os domínios de ligação a NKG2D podem variar em sua afinidade de ligação a NKG2D, no entanto, todos ativam NKG2D humano e células NK.

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
ADI-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
29379 (E79)	YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGAPNYGD TTHDYYYMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 81] CDR1: ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 93] (não Kabat) ou ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 566] CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO: 94] CDR3: ARGAPNYGDTTHDYYYMDV [SEQ ID NO: 95] (não Kabat) ou GAPNYGDTTHDYYYMDV [SEQ ID NO: 567]	RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYD DWPFTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 82] CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO: 96] CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO: 97] CDR3: QQYDDWPFT [SEQ ID NO: 98]
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDTGE YYDTDDHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 83] CDR1: YTFTGYYMH [SEQ ID NO: 99] (não Kabat) ou GYYMH [SEQ ID NO:	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPR LLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDD YWPPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 84] CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO: 102]

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	568] CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG [SEQ ID NO: 100] CDR3: ARDTGEYYDTDDHGMDV [SEQ ID NO: 101] (não Kabat) ou DTGEYYDTDDHGMDV [SEQ ID NO: 569]	CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO: 103] CDR3: QQDDYWPPT [SEQ ID NO: 104]
ADI-27744 (A44)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDGGYYDSGA GDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 85] CDR1: FTFSSYAMS [SEQ ID NO: 105] (não Kabat) ou SYAMS [SEQ ID NO: 570] CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 106] CDR3: AKDGGYYDSGAGDY [SEQ ID NO: 107] (não Kabat) ou DGGYYDSGAGDY [SEQ ID NO: 571]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGIDSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSYPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 86] CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO: 108] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 109] CDR3: QQGVSYPRT [SEQ ID NO: 110]

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
ADI-27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAG WFDPWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 87] CDR1: FTFSSYSMN [SEQ ID NO: 111] ou SYSMN [SEQ ID NO: 192] CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO: 112] CDR3: ARGAPMGAAAGWFDP [SEQ ID NO: 113] ou GAPMGAAAGWFDP [SEQ ID NO: 193]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 115] CDR3: QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116]
A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPIGAAAGW FDPWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 191] CDR1: FTFSSYSMN [SEQ ID NO: 111] ou SYSMN [SEQ ID NO: 192]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 88] CDR1: RASQGISSWLA

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO: 112] CDR3: ARGAPIGAAAGWFDP [SEQ ID NO: 194] ou GAPIGAAAGWFDP [SEQ ID NO: 195]	[SEQ ID NO: 114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 115] CDR3: QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116]
A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAP**Q**GAAAG WFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 586) CDR1 (não Kabat) (SEQ ID NO: 111) - FTFSSYSMN ou CDR1 (SEQ ID NO: 192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO: 112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (não Kabat) (SEQ ID NO: 587) - ARGAP**Q**GAAAGWFDP ou CDR3 (SEQ ID NO: 588) - GAP**Q**GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 88) CDR1 (SEQ ID NO: 114) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO: 115) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO: 116) - QQGVSFPRT
A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAP**L**GAAAG WFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 589) CDR1 (não Kabat) (SEQ ID NO: 111) - FTFSSYSMN ou CDR1 (SEQ ID NO: 192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO: 112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (não Kabat) (SEQ ID NO: 590) - ARGAP**L**GAAAGWFDP ou CDR3 (SEQ ID NO: 591) - GAP**L**GAAAGWFDP	KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 88) CDR1 (SEQ ID NO: 114) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO: 115) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO: 116) - QQGVSFPRT
A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAP**F**GAAAG WFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 592) CDR1 (não Kabat) (SEQ ID NO: 111) - FTFSSYSMN ou CDR1 (SEQ ID NO: 192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO: 112) -	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 115]

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (não Kabat) (SEQ ID NO: 593) - ARGAP**F**GAAAGWFDP ou CDR3 (SEQ ID NO: 594) - GAP**F**GAAAGWFDP	CDR3: QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116]
A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAP**V**GAAAG WFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 595) CDR1 (não Kabat) (SEQ ID NO: 111) - FTFSSYSMN ou CDR1 (SEQ ID NO: 192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO: 112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (não Kabat) (SEQ ID NO: 596) - ARGAP**V**GAAAGWFDP ou CDR3 (SEQ ID NO: 597) - GAP**V**GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 115] CDR3: QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116]
A49-consenso	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	MNSLRAEDTAVYYCARGAP**X**GAAAG WFDPWGQGTLVTVSS, em que X é M, L, I, V, Q ou F (SEQ ID NO: 91) CDR1 (não Kabat) (SEQ ID NO: 111) - FTFSSYSMN ou CDR1 (SEQ ID NO: 192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO: 112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (não Kabat) (SEQ ID NO: 92) - ARGAP**X**GAAAGWFDP ou CDR3 (SEQ ID NO: 123) – GAP**X**GAAAGWFDP, em que X é M, L, I, V, Q ou F	TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO: 114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO: 115] CDR3: QQGVSFPRT [SEQ ID NO: 116]
ADI-29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAREGAGFAY GMDYYYMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 89] CDR1: ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 117] (não Kabat) ou ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO: 572] CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSD NWPFTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 90] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO: 120] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 121]

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	[SEQ ID NO: 118] CDR3: AREGAGFAYGMDYYYMDV [SEQ ID NO: 119] (não Kabat) ou EGAGFAYGMDYYYMDV [SEQ ID NO: 573]	CDR3: QQSDNWPFT [SEQ ID NO: 122]
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 124] CDR1: GSFSGYYWS [SEQ ID NO: 126] (não Kabat) ou GYYWS [SEQ ID NO: 574] CDR2: EIDHSGSTNYNPSLKS [SEQ ID NO: 127] CDR3: ARARGPWSFDP [SEQ ID NO: 128] (não Kabat) ou ARGPWSFDP [SEQ ID NO: 575]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNS YPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 125]
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 129]	DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 130]
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 131]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYH SFYTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 132]
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 133]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSN SYYTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 134]
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 135]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNS YPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 136]
ADI-	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
28153	GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWGFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 137]	RTSQSISSYLNWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDSATYYCQQSY DIPYTFGQGTKLEIK [SEQ ID NO: 138]
ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 139]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYGS FPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 140]
ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 141]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKE VPWTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 142]
ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNS FPTFGGGTKVEIK

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	[SEQ ID NO: 143]	[SEQ ID NO: 144]
ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 145]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYD IYPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 146]
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 147]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDS YPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 148]
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 149]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYGS FPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 150]
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 151]	EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYQ SFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 152]
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 153]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYSS FSTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 154]
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 155]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYES YSTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 156]
ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 157]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDS FITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 158]
ADI-	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
29425	GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 159]	RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYQ SYPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 160]
ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 161]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYH SFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 162]
ADI-29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 163]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYE LYSYTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 164]
ADI-29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDT FITFGGGTKVEIK

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	[SEQ ID NO: 165]	[SEQ ID NO: 166]
ADI-27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGDSSIRHAYY YYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 167] CDR1: GTFSSYAIS [SEQ ID NO: 169] (não Kabat) ou SYAIS [SEQ ID NO: 576] CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG [SEQ ID NO: 170] CDR3: ARGDSSIRHAYYYYGMDV [SEQ ID NO: 171] (não Kabat) ou GDSSIRHAYYYYGMDV [SEQ ID NO: 577]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYSTPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 168] CDR1: KSSQSVLYSSNNKNYLA [SEQ ID NO: 172] CDR2: WASTRES [SEQ ID NO: 173] CDR3: QQYYSTPIT [SEQ ID NO: 174]
ADI-29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS ISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARGSDRFHPYFDYW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 175] CDR1: GSISSSSYYWG	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSRYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFDT WPPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 176] CDR1: RASQSVSRYLA

Tabela 2		
Clones	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada	Sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve
	[SEQ ID NO: 177] (não Kabat) ou SSSYYWG [SEQ ID NO: 578] CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO: 178] CDR3: ARGSDRFHPYFDY [SEQ ID NO: 179] (não Kabat) ou GSDRFHPYFDY [SEQ ID NO: 579]	[SEQ ID NO: 180] CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO: 581] CDR3: QQFDTWPPT [SEQ ID NO: 582]
ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO: 583]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCEQYDS YPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO: 584]
ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARRGRKASGSFY YYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 585]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC ESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKPLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK [SEQ ID NO: 580]

[0370] A molécula de anticorpo pode ter uma região constante de cadeia pesada selecionada a partir de, *por exemplo*, as regiões constantes de cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, selecionadas a partir de, *por exemplo*, as regiões constantes de cadeia pesada

(*por exemplo*, humanas) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. em uma outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante de cadeia leve selecionada *, por exemplo*, das regiões constantes de cadeia leve (*por exemplo*, humanas) de kappa ou lambda. A região constante pode ser alterada, *por exemplo*, mutada, para modificar as propriedades do anticorpo (*por exemplo*, para aumentar ou reduzir um ou mais dentre: ligação de receptor de Fc, glicosilação de anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função de célula efetora e/ou função de complemento). em uma modalidade, o anticorpo tem função efetora e pode fixar o complemento. Noutras modalidades, o anticorpo não recruta células efetoras ou fixa o complemento. Noutra modalidade, o anticorpo tem capacidade reduzida ou nenhuma capacidade de se ligar a um receptor de Fc. Por exemplo, o mesmo é um isótipo ou subtipo, fragmento ou outro mutante, que não suporta a ligação a um receptor de Fc, *por exemplo*, o mesmo tem uma região de ligação a receptor de Fc mutagenizada ou deletada.

[0371] Dentro do domínio Fc, a ligação de CD16 é mediada pela região de articulação e o domínio de CH2. Por exemplo, dentro da IgG1 humana, a interação com CD16 é primariamente focalizada em resíduos de aminoácido Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239 e N-acetil-D-glucosamina residual de carboidrato no domínio de CH2 (consultar, Sondermann *et al*., Nature, 406 (6793):267-273). Com base nos domínios conhecidos, as mutações podem ser selecionadas para intensificar ou reduzir a afinidade de ligação a CD16, como com o uso de bibliotecas exibidas em fago ou bibliotecas de cDNA exibidas em superfície de levedura, ou podem ser projetadas com base na estrutura tridimensional conhecida da interação.

[0372] Em algumas modalidades, o domínio constante de anticorpo compreende um domínio CH2 e um domínio CH3 de um anticorpo IgG, por exemplo, um anticorpo IgG1 humano. Em algumas modalidades, as mutações

são introduzidas no domínio constante de anticorpo para permitir a heterdimerização com um outro domínio constante de anticorpo. Por exemplo, se o domínio constante de anticorpo for derivado do domínio constante de uma IgG1 humana, o domínio constante de anticorpo pode compreender uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica aos aminoácidos 234 a 332 de um anticorpo IgG1 humano, e difere em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439. Todas as posições de aminoácidos num domínio Fc ou região de dobradiça divulgadas no presente documento são numeradas de acordo coma numeração EU.

[0373] A montagem de cadeias pesadas de anticorpo heterodimérico pode ser alcançada pela expressão de duas sequências de cadeia pesada de anticorpo diferentes na mesma célula, que pode levar à montagem de homodímeros de cada cadeia pesada de anticorpo bem como montagem de heterodímeros. A promoção da montagem preferencial de heterodímeros pode ser alcançada incorporando-se diferentes mutações no domínio de CH3 de cada região constante de cadeia pesada de anticorpo como mostrado nos documentos n^{os} US 13/494870, US 16/028850, US 11/533709, US 12/875015, US 13/289934, US 14/773418, US 12/811207, US 13/866756, US 14/647480 e US 14/830336. Por exemplo, as mutações podem ser realizadas no domínio de CH3 com base em IgG1 humana e incorporando pares distintos de substituições de aminoácido dentro de um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo que permite que estas duas cadeias heterodimerizem seletivamente uma com a outra. As posições de substituições de aminoácido ilustradas abaixo são todas numeradas de acordo com o índice de EU como em Kabat.

[0374] Numa situação, uma substituição de aminoácido no primeiro polipeptídeo substitui o aminoácido original por um aminoácido maior, selecionado a partir de arginina (R), fenilalanina (F), tirosina (Y) ou triptofano (W), e pelo menos uma substituição de aminoácido no segundo polipeptídeo substitui o aminoácido (ou aminoácidos) original por um aminoácido (ou aminoácidos) menor, escolhido a partir de alanina (A), serina (S), treonina (T) ou valina (V), de modo que a substituição de aminoácido maior (uma protuberância) se encaixe na superfície das substituições de aminoácido menores (uma cavidade). Por exemplo, um polipeptídeo pode incorporar uma substituição de T366W, e o outro pode incorporar três substituições incluindo T366S, L368A e Y407V.

[0375] Um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo da invenção pode, opcionalmente, ser acoplado a uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo, como uma região constante de IgG incluindo domínios de dobradiça, CH2 e CH3 com ou sem domínio CH1. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo humano, tal como uma região constante de IgG1 humana, uma região constante de IGg2, uma região constante de IgG3 ou uma região constante de IgG4. Em algumas outras modalidades, a sequência de aminoácidos da região constante é pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma região constante de anticorpo de outro mamífero, tal como coelho, cão, gato, camundongo ou cavalo. Uma ou mais mutações podem ser incorporadas na região constante em comparação com uma região constante de IgG1 humana, por exemplo, em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360,

Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e/ou K439. Substituições exemplificativas incluem, por exemplo, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I , Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D e K439E.

[0376] Em certas modalidades, as mutações que podem ser incorporadas no CH1 de uma região constante de IgG1 humana podem estar no aminoácido V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 e/ou V173. Em certas modalidades, as mutações que podem ser incorporadas no Ck de uma região constante de IgG1 humana podem estar no aminoácido E123, F116, S176, V163, S174 e/ou T164.

[0377] Alternativamente, as substituições de aminoácido poderiam ser selecionadas a partir dos seguintes conjuntos de substituições mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

	Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
Conjunto 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
Conjunto 2	S364H/D401K	Y349T/T411E
Conjunto 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
Conjunto 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
Conjunto 5	S364E/T411E	Y349K/D401K

Tabela 3		
	Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
Conjunto 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
Conjunto 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
Conjunto 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
Conjunto 9	L368D/K370S	S364K
Conjunto 10	L368E/K370S	S364K
Conjunto 11	K360E/Q362E	D401K
Conjunto 12	L368D/K370S	S364K/E357L
Conjunto 13	K370S	S364K/E357Q
Conjunto 14	F405L	K409R
Conjunto 15	K409R	F405L

[0378] Alternativamente, as substituições de aminoácido poderiam ser selecionadas a partir dos seguintes conjuntos de substituições mostrados na Tabela 4.

Tabela 4		
	Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
Conjunto 1	K409W	D399V/F405T
Conjunto 2	Y349S	E357W
Conjunto 3	K360E	Q347R
Conjunto 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
Conjunto 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T

Tabela 4		
	Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
Conjunto 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

[0379] Alternativamente, as substituições de aminoácido poderiam ser selecionadas a partir do seguinte conjunto de substituições mostrados na Tabela 5.

Tabela 5		
	Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
Conjunto 1	T366K/L351K	L351D/L368E
Conjunto 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
Conjunto 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
Conjunto 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E
Conjunto 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
Conjunto 6	E356K/D399K	K392D/K409D

[0380] Alternativamente, pelo menos uma substituição de aminoácido em cada cadeia de polipeptídeos pode ser selecionada a partir da Tabela 6.

Tabela 6	
Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F K392D, K392E, K409F, K409W, T411D e T411E

[0381] Alternativamente, pelo menos uma substituição de aminoácidos pode ser selecionada a partir do seguinte conjunto de substituições na Tabela 7,

em que a posição (ou posições) indicada na coluna de Primeiro Polipeptídeo é substituída por qualquer aminoácido negativamente carregado conhecido, e a posição (ou posições) indicada na coluna de Segundo Polipeptídeo é substituída por qualquer aminoácido positivamente carregado conhecido.

Tabela 7	
Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
K392, K370, K409 ou K439	D399, E356 ou E357

[0382] Alternativamente, pelo menos uma substituição de aminoácidos pode ser selecionada a partir do seguinte conjunto na Tabela 8, em que a posição (ou posições) indicada na coluna de Primeiro Polipeptídeo é substituída por qualquer aminoácido positivamente carregado conhecido, e a posição (ou posições) indicada na coluna de Segundo Polipeptídeo é substituída por qualquer aminoácido negativamente carregado conhecido.

Tabela 8	
Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
D399, E356 ou E357	K409, K439, K370 ou K392

[0383] Alternativamente, as substituições de aminoácido poderiam ser selecionadas a partir do seguinte conjunto na Tabela 9.

Tabela 9	
Primeiro Polipeptídeo	**Segundo Polipeptídeo**
T350V, L351Y, F405A e Y407V	T350V, T366L, K392L e T394W

[0384] Alternativa ou adicionalmente, a estabilidade estrutural de cadeias pesadas heterodiméricas dentro das proteínas de ligação multiespecíficas pode ser aumentada através da introdução de S354C na primeira ou na segunda cadeia de polipeptídeos e Y349C na cadeia de polipeptídeos oposta, que forma

uma ponte de dissulfeto artificial dentro da interface dos dois polipeptídeos.

[0385] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 na posição T366, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em T366, L368 e Y407.

[0386] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em T366, L368 e Y407, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 na posição T366.

[0387] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411.

[0388] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma

ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411.

[0389] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em L351, D399, S400 e Y407 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em T366, N390, K392, K409 e T411.

[0390] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em T366, N390, K392, K409 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em L351, D399, S400 e Y407.

[0391] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, K360 e K409, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da

região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, E357, D399 e F405.

[0392] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, E357, D399 e F405, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Y349, K360, Q347 e K409.

[0393] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em K370, K392, K409 e K439 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em D356, E357 e D399.

[0394] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em D356, E357 e D399, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em K370, K392, K409 e K439.

[0395] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em L351, E356, T366 e D399, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Y349, L351, L368, K392 e K409.

[0396] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Y349, L351, L368, K392 e K409, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em L351, E356, T366 e D399.

[0397] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de S354C e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de Y349C.

[0398] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de Y349C e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de

aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de S354C.

[0399] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de K360E e K409W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de Q347R, D399V e F405T.

[0400] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de O347R, D399V e F405T e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de K360E e K409W.

[0401] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T366W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T366S, T368A e Y407V.

[0402] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T366S, T368A e Y407V e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da

sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de T366W.

[0403] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, L351Y, F405A e Y407V e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, T366L, K392L e T394W.

[0404] Em certas modalidades da presente divulgação, a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, T366L, K392L e T394W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, L351Y, F405A e Y407V.

[0405] São mencionados abaixo exemplos de F3’-TriNKETs de ligação a CD33 que compreendem: um fragmento variável de cadeia única de ligação a CD33 (scFv) ligado a um domínio Fc através de uma dobradiça que compreende Ala-Ser; e um fragmento Fab de ligação a NKG2D (“A49” ou “A49MI”) que compreende uma porção de cadeia pesada que compreende um domínio variável de cadeia pesada (SEQ ID NO: 87 ou SEQ ID NO: 191) e um domínio CH1, e uma porção de cadeia leve que compreende um domínio variável de cadeia leve (SEQ ID NO: 88) e um domínio constante de cadeia leve, em que o domínio variável de cadeia pesada é conectado ao domínio CH1 e o domínio CH1 é conectado a um domínio Fc. As sequências de CDR estão sublinhadas.

[0406] Em cada um dos exemplos, o domínio Fc ligado ao scFv de ligação a

CD33 compreende substituições de Q347R, D399V e F405T para formar um heterodímero com o domínio Fc ligado ao Fab que compreende substituições de K360E e K409W. Estas substituições nos domínios Fc estão sublinhados em negrito nas sequências descritas abaixo. Alternativamente, em uma modalidade exemplificativa, o domínio Fc ligado ao fragmento Fab de ligação a NKG2D inclui as mutações de Q347R, D399V e F405T, e o domínio Fc ligado ao scFv de ligação a CD33 compreende mutações correspondentes K360E e K409W para formar um heterodímero.

[0407] Adicionalmente, o domínio Fc ligado ao scFv de ligação a CD33 compreende substituição de S354C e o domínio Fc ligado ao Fab compreende substituição de Y349C, estabilizando assim a interação entre os domínios Fc através de uma ponte S-S. Estas substituições nos domínios Fc estão sublinhados em itálico e em negrito nas sequências abaixo.

[0408] Alternativamente, em uma modalidade exemplificativa, o domínio Fc ligado ao fragmento Fab de ligação a NKG2D inclui uma substituição de S354C no domínio CH3, que forma uma ligação de dissulfeto com uma substituição de Y349C no Fc ligado ao scFv de ligação a CD33.

[0409] Um scFv de ligação a CD33 da presente divulgação pode incluir um domínio variável de cadeia pesada conectado a um domínio variável de cadeia leve com um ligante $(G4S)_4$. O scFv é ligado a um domínio Fc através de uma dobradiça que compreende Ala-Ser (sublinhado em negrito). As SEQ ID NOs:188, 198 e 206-223 são sequências exemplificativas de tais polipeptídeos de scFv de ligação a CD33. A V_L e a V_H compreendidas dentro do scFv (*por exemplo*, SEQ ID NOs:188, 198 ou 206 a 223) contêm ponte S-S de $100V_L$ - $44V_H$ (resultante de substituições de G100C e G44C, respectivamente) (os resíduos de cisteína estão sublinhados em negrito e em itálico nas sequências abaixo). $(G4S)_4$ é a sequência sublinhada em negrito GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 186] nas SEQ

ID NOs:188, 198 e 206 a 243.

[0410] As sequências exemplificativas de scFvs de ligação a CD33 ligadas a um domínio Fc através de uma dobradiça que compreende Ala-Ser são fornecidas abaixo.

scFv (LC-HC)-Fc de Ab1 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK***C***LEWVA NIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGY FVYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG [SEQ ID NO: 224]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab1 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYG MDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQQYESFPTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 225]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab2 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG**

GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWV
ANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDV
WGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
[SEQ ID NO: 226]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab2 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANIKQD
GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGT
MVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSW
LAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESY
PLTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
[SEQ ID NO: 227]

scFv (LC-HC)-Fc de H76 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG**
GGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVS
AIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYF
VYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG [SEQ ID NO: 197]

scFv (HC-LC)-Fc de H76 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVSAIVGSG ESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGM DVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG [SEQ ID NO: 228]

scFc (LC-HC)-Fc de H76 (substituições de K360E, K409W e Y349C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVS AIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYF VYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQV***C***TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 243]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab4 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSG GGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPG Q***C***LEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREA

ADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 229]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab4 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGMIN PSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFD LWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQDVALPITFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 230]

scFv (LC-HC)-Fc de I07 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG [SEQ ID NO: 187]

scFv (HC-LC)-Fc de I07 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVATIKQD

GSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSY PPITFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG [SEQ ID NO: 231]

scFc (LC-HC)-Fc de I07 (substituições de K360E, K409W e Y349C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS**AS**TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQV***C***TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 242]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab6 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKRDGSEKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGEL DVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

GQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG [SEQ ID NO: 232]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab6 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVATIKRD GSEKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSY PPITFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG [SEQ ID NO: 233]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab7 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ***C***LE WMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDE DMDVWGKGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG [SEQ ID NO: 234]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab7 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ***C***LEWMGIINPS RGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWG KGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI DSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ

AHSYPLTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG [SEQ ID NO: 235]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab8 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVS SISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFV YYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG [SEQ ID NO: 236]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab8 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK***C***LEWVSSISSSSE GIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMD VWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRA SNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG [SEQ ID NO: 237]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab9 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSG

VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWV ANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQG HFDYWGQGTLVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG [SEQ ID NO: 238]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab9 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK***C***LEWVANINTD GSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFDYW GQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQV IYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ VYDTPLTFG***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG [SEQ ID NO: 239]

scFv (LC-HC)-Fc de Ab10 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGS IGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQ GTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ

ID NO: 240]

scFv (HC-LC)-Fc de Ab10 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK***C***LEWIGSIGYSG TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTV TVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTF G***C***GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 241]

[0411] Um TriNKET da presente divulgação é A49-F3'-TriNKET-I07, que compreende uma primeira cadeia de polipeptídeo, chamada de "I07 scFv-Fc", que compreende um scFv de ligação a CD33 ligado a um domínio Fc através de um ligante de Ala-Ser; uma segunda cadeia de polipeptídeo, chamada de "A49 VH-CH1-Fc", que compreende uma cadeia pesada de alvejamento de NKG2D; e uma terceira cadeia de polipeptídeo, chamada de "A49 VL-CL", que compreende uma cadeia leve de alvejamento de NKG2D. A sequência de aminoácidos de scFv-Fc de I07 compreende:

scFv (LC-HC)-Fc de I07 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

QPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG

[SEQ ID NO: 187]

[0412] A sequência de aminoácidos da porção de scFv-Fc de I07 compreende:

I07 scFv

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS

[SEQ ID NO: 188]

[0413] VH-CH1-Fc de A49 compreende VH de A49 [SEQ ID NO: 87] ligado a um domínio CH1 e um domínio Fc (incluindo domínios de dobradiça, CH2 e CH3). A sequência de aminoácidos de VH-CH1-Fc de A49 compreende:

VH-CH1-Fc de A49 (substituições de K360E, K409W e Y349C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV***C***TLP PSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO: 189]

VH-CH1-Fc de A49 (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS

YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPWG QGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREP***R***VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVL***V***SDGSF***T***LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL [SEQ ID NO: 244]

[0414] VL-CL de A49 compreende VL de A49 [SEQ ID NO: 88] ligado a um domínio constante de cadeia leve (CL). A sequência de aminoácidos de VL-CL de A49 compreende:

VL-CL de A49

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[SEQ ID NO: 190]

[0415] Um outro TriNKET da presente divulgação é A49MI-F3'-TriNKET-I07, que compreende uma primeira cadeia de polipeptídeo, chamada de "I07 scFv-Fc", como descrito acima [SEQ ID NO: 187]; uma segunda cadeia de polipeptídeo, chamada de "A49MI VH-CH1-Fc", que compreende uma cadeia pesada de alvejamento de NKG2D com um domínio Fc; e uma terceira cadeia de polipeptídeo, chamada de "VL-CL de A49", conforme descrito acima [SEQ ID NO: 190]. A49MI-F3'-TriNKET-I07 é idêntico a A49-F3'-TriNKET-I07 exceto por uma substituição de I por M em CDR3 da VH de alvejamento de NKG2D. Esta substituição está em negrito e itálico (e sublinhada, pois faz parte de uma CDR) na sequência abaixo. VH-CH1-Fc de A49MI compreende VH de A49MI [SEQ ID NO: 191] ligado a um domínio CH1 e um domínio Fc (incluindo domínios de dobradiça, CH2 e CH3). A sequência de aminoácidos de VH-CH1-Fc de A49MI

compreende:

VH-CH1-Fc de A49MI (substituições de K360E, K409W e Y349C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP***I***GAAAGWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV***C***TLP PSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO: 196]

VH-CH1-Fc de A49MI (substituições de Q347R, D399V, F405T e S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP***I***GAAAGWFDPWGQ GTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL [SEQ ID NO: 245]

[0416] Um outro TriNKET da presente divulgação é A49-F3'-TriNKET-I07 (si), que compreende uma primeira cadeia de polipeptídeo, chamada de "I07 scFv-Fc(si)", que compreende um scFv de ligação a CD33 ligado a um domínio Fc silencioso através de um ligante de Ala-Ser; uma segunda cadeia de polipeptídeo, chamada de "VH-CH1-Fc(si) de A49", que compreende uma cadeia pesada de alvejamento de NKG2D com um domínio Fc silencioso; e uma terceira cadeia de polipeptídeo, chamada de "VL-CL de A49", conforme descrito acima [SEQ ID NO: 190]. A49-F3'-TriNKET-I07(si) é idêntico a A49-F3'-TriNKET-I07

exceto para substituições de L234A, L235A e P329A em ambos os domínios Fc. Estas substituições estão em negrito e itálico nas duas sequências abaixo. A sequência de aminoácidos de scFv-Fc(si) de I07 compreende:

scFv-Fc(si) de I07

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK***C***LE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELD VWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPE***AA***GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKAL***G***APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG

[SEQ ID NO: 204]

[0417] A sequência de aminoácidos da porção scFv de scFv-Fc(si) de I07 é idêntica àquela da porção de scFv de scFv-Fc de I07 conforme descrito acima [SEQ ID NO: 188].

[0418] A sequência de aminoácidos de VH-CH1-Fc(si) de A49 Si compreende:

VH-CH1-Fc(si) de A49

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PE***AA***GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL***G***APIEKTISKAKGQPREPQV***C***T LPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO: 205]

[0419] Um outro TriNKET da presente divulgação é A49-F3'-TriNKET-H76, que compreende uma primeira cadeia de polipeptídeo, chamada de "scFv-Fc de H76", que compreende um scFv de ligação a CD33 ligado a um domínio Fc através de um ligante de Ala-Ser; uma segunda cadeia de polipeptídeo, chamada de "VH-CH1-Fc de A49", conforme descrito acima [SEQ ID NO: 189]; e uma terceira cadeia de polipeptídeo, chamada de "VL-CL de A49", conforme descrito acima [SEQ ID NO: 190]. A sequência de aminoácidos de scFv-Fc de H76 compreende:

scFv-Fc de H76

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVS AIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYF VYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP***C***RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG

[SEQ ID NO: 197]

[0420] A sequência de aminoácidos da porção de scFv-Fc de H76 compreende:

scFv de H76

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG***C***GTKVEIK**GGGGSGGGGSG GGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK***C***LEWVS

AIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYF
VYYGMDVWGQGTTVTVSS

[SEQ ID NO: 198]

[0421] Em outras modalidades da presente divulgação, o scFv de ligação a CD33 da proteína de ligação multiespecífica (*por exemplo*, TriNKET) compreende o domínio variável de cadeia pesada CDR1, CDR2 e CDR3, e o domínio variável de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3, de qualquer um dos anticorpos fornecidos na Tabela 1. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos do domínio variável de cadeia pesada é idêntica à sequência VH de um anticorpo na Tabela 1 exceto por uma substituição de Cys na posição 44, e a sequência de aminoácidos do domínio variável de cadeia leve é idêntica à sequência VL do mesmo anticorpo exceto por uma substituição de Cys na posição 100. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada é conectado ao domínio variável de cadeia leve com um ligante $(G4S)_4$. O domínio variável de cadeia pesada pode ser N-terminal ao domínio variável de cadeia leve ou C-terminal ao domínio variável de cadeia leve. O scFv é ligado a um domínio Fc através de uma dobradiça que compreende Ala-Ser.

[0422] As proteínas de ligação multiespecíficas descritas acima podem ser produzidas usando tecnologia de DNA recombinante bem conhecida por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica a primeira cadeia pesada de imunoglobulina pode ser clonada num primeiro vetor de expressão; uma segunda sequência de ácidos nucleicos que codifica a segunda cadeia pesada de imunoglobulina pode ser clonada num segundo vetor de expressão; uma terceira sequência de ácidos nucleicos que codifica a primeira cadeia leve de imunoglobulina pode ser clonada num terceiro vetor de expressão; uma quarta sequência de ácidos nucleicos que codifica a segunda cadeia leve de imunoglobulina pode ser

clonada num quarto vetor de expressão; o primeiro, segundo, terceiro e quarto vetores de expressão podem ser transfectados de modo estável juntos em células hospedeiras para produzir as proteínas multiméricas.

[0423] Para alcançar a produção mais alta das proteínas de ligação multiespecíficas, diferentes razões do primeiro, segundo, terceiro e quarto vetores de expressão podem ser exploradas para determinar a razão ideal para transfecção nas células hospedeiras. Após a transfecção, clones únicos podem ser isolados para geração de banco celular usando métodos conhecidos na técnica, como diluição limitada, ELISA, FACS, microscopia ou Clonepix.

[0424] Os clones podem ser cultivados sob condições adequadas para escalonamento ascendente de biorreator e expressão mantida de da proteína multiespecífica. As proteínas de ligação multiespecíficas podem ser isoladas e purificadas usando métodos conhecidos na técnica incluindo centrifugação, filtração de profundidade, lise celular, homogenização, condensação de congelamento, purificação por afinidade, filtração de gel, cromatografia de troca iônica, cromatografia de troca de interação hidrofóbica e cromatografia de modo misto.

[0425] Em certas modalidades, o anticorpo se liga a CD33 com uma K_D de 20 nM, 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM ou menos, como medido usando ensaios de ligação padrão, por exemplo, ressonância plasmônica de superfície ou interferometria de camada biológica. Em certas modalidades, o anticorpo se liga a EBI3 de um fluido corpóreo, tecido e/ou célula de um indivíduo.

[0426] Ensaios de competição para determinar se um anticorpo se liga ao mesmo epítopo, ou compete pela ligação com um anticorpo divulgado, *por exemplo,* o anticorpo Ab1, o anticorpo Ab2, o anticorpo Ab3, o anticorpo Ab4 ou o anticorpo Ab5, são conhecidos na técnica. Ensaios de competição

exemplificativos incluem imunoensaios (*por exemplo*, ensaios ELISA, ensaios RIA), ressonância plasmônica de superfície (*por exemplo,* análise BIAcore), interferometria de camada biológica e citometria de fluxo.

[0427] Tipicamente, um ensaio de competição envolve o uso de um antígeno (*por exemplo*, uma proteína CD33 humana ou fragmento da mesma) ligado a uma superfície sólida ou expresso em uma superfície celular, um anticorpo de ligação a CD33 de teste e um anticorpo de referência. O anticorpo de referência é marcado e o anticorpo de teste é não marcado. A inibição competitiva é medida determinando-se a quantidade de anticorpo de referência marcado ligado à superfície sólida ou células na presença do anticorpo de teste. Geralmente, o anticorpo de teste está presente em excesso (*por exemplo*, 1x, 5x, 10x, 20x ou 100x). Os anticorpos identificados por ensaio de competição (*por exemplo*, anticorpos de competição) incluem anticorpos que se ligam ao mesmo epítopo, ou epítopos similares (*por exemplo*, sobrepostos), ao anticorpo de referência, e os anticorpos que se ligam a um epítopo adjacente suficientemente próximo ao epítopo ligado pelo anticorpo de referência para que o impedimento estérico ocorra.

[0428] Um ensaio de competição pode ser conduzido em ambas as direções para garantir que a presença do marcador não interfira ou, de outro modo, iniba a ligação. Por exemplo, na primeira direção, o anticorpo de referência é marcado e o anticorpo de teste é não marcado, e na segunda direção, o anticorpo de teste é marcado e o anticorpo de referência é não marcado.

[0429] Um anticorpo de teste compete com o anticorpo de referência pela ligação específica ao antígeno se um excesso de um anticorpo (*por exemplo*, 1x, 5x, 10x, 20x ou 100x) inibir a ligação do outro anticorpo, *por exemplo*, em pelo menos 50%, 75%, 90%, 95% ou 99% como medido num ensaio de ligação competitiva.

[0430] Pode ser determinado que dois anticorpos se ligam ao mesmo epítopo se essencialmente todas as mutações de aminoácidos no antígeno que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo reduzem ou eliminam a ligação do outro. Pode ser determinado que dois anticorpos se ligam a epítopos sobrepostos se apenas um subconjunto das mutações de aminoácidos que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo reduzem ou eliminam a ligação do outro.

[0431] Os anticorpos divulgados no presente documento podem ser adicionalmente otimizados (*por exemplo*, maturados por afinidade) para aprimorar as características bioquímicas incluindo afinidade e/ou especificidade, aprimorar as propriedades biofísicas incluindo agregação, estabilidade, precipitação e/ou interações não específicas e/ou reduzir a imunogenicidade. Os procedimentos de maturação por afinidade estão dentro da habilidade comum na técnica. Por exemplo, a diversidade pode ser introduzida em uma cadeia pesada de imunoglobulina e/ou em uma leve de imunoglobulina por embaralhamento de DNA, embaralhamento de cadeia, embaralhamento de CDR, mutagênese aleatória e/ou mutagênese sítio-específica.

[0432] Em certas modalidades, os anticorpos humanos isolados contêm uma ou mais mutações somáticas. Nestes casos, os anticorpos podem ser modificados para uma sequência de linha germinativa humana para otimizar o anticorpo (*por exemplo*, por um processo chamado de mutação germinativa).

[0433] Em geral, um anticorpo otimizado tem pelo menos a mesma ou substancialmente a mesma afinidade com o antígeno que o anticorpo não otimizado (ou parental) do qual o mesmo é derivado. De preferência, um anticorpo otimizado tem uma afinidade maior com o antígeno em comparação com o anticorpo parental.

[0434] Se o anticorpo servir para uso como um produto terapêutico, o

mesmo pode ser conjugado a um agente efetor tal como uma toxina de molécula pequena ou um radionuclídeo usando produtos químicos de conjugação padrão *in vitro*. Se o agente efetor for um polipeptídeo, o anticorpo pode ser quimicamente conjugado ao efetor ou unido ao efetor como uma proteína de fusão. A construção de proteínas de fusão está dentro da habilidade comum na técnica.

[0435] O anticorpo pode ser conjugado a uma porção química efetora tal como uma toxina de molécula pequena ou um radionuclídeo usando produtos químicos de conjugação padrão *in vitro*. Se a porção química efetora for um polipeptídeo, o anticorpo pode ser quimicamente conjugado ao efetor ou unido ao efetor como uma proteína de fusão. A construção de proteínas de fusão está dentro da habilidade comum na técnica.

[0436] Em certas modalidades, a proteína (*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) da presente divulgação não é substancialmente internalizada por uma célula de expressão de CD33. Um baixo nível de internalização pode aprimorar a farmacocinética da proteína, reduzindo assim a dose necessária para acoplar células-alvo de expressão de CD33 com células efetoras (*por exemplo*, células NK). A internalização pode ser medida por qualquer método conhecido na técnica, *por exemplo*, os métodos descritos nos Exemplos 5 e 10 da presente divulgação. Por exemplo, em certas modalidades, a internalização da proteína (*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) por células EOL-1 é menor que 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% após uma incubação de duas horas, como avaliado pelos métodos divulgados no presente documento. Em certas modalidades, a internalização da proteína (*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) por células EOL-1 é menor que 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% após uma incubação de 24 horas, como avaliado pelos métodos divulgados no presente documento. Em certas modalidades, a internalização da proteína

(*por exemplo*, proteína de ligação multiespecífica) por células Molm-13 é menor que 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% após uma incubação de duas horas, como avaliado pelos métodos divulgados no presente documento.

[0437] As células KHYG-1 expressam NKG2D de superfície, porém não expressam CD16. Em certas modalidades, os extermínios mediados por TriNKET de células Molm-13 e THP-1 são dependentes de ativação mediada por NKG2D das células efetoras KHYG-1. Em certas modalidades, TriNKETs da presente divulgação medeiam o extermínio de células efetoras KHYG-1 de linhagens de células-alvo humanas de AML Molm-13 (Figura 15A), EOL-1 (Figura 16) e THP-1 (Figura 17A).

[0438] Em certas modalidades, TriNKETs da presente divulgação medeiam a citotoxicidade de células NK humanas em repouso contra células humanas de AML Molm-13 ou THP-1. As Figuras 15B e 38A mostram que TriNKETs da presente divulgação medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células humanas de AML Molm-13. A razão (E:T) de célula efetora (E) NK humana em repouso para célula-alvo cancerosa (T) era 10:1 na Figura 15B e 5:1 na Figura 38A. A razão E:T pode refletir diferenças na % de lise máxima.

[0439] Em certas modalidades, TriNKETs da presente divulgação medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células humanas de AML EOL-1. A Figura 38B mostra que TriNKETs medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células EOL-1 em uma E:T de 5:1. Em certas modalidades, TriNKETs da presente divulgação medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células-alvo THP-1, que expressam o FcγRI de alta afinidade. As Figuras 17B, 38C e 38D mostram que TriNKETs medeiam o extermínio de células NK humanas em repouso de células humanas de AML THP-1 usando uma E:T de 5:1.

[0440] Em certas modalidades, TriNKETs da presente divulgação medeiam

o extermínio de células T $CD8^+$ humanas de células-alvo Molm-13. As Figuras 40A-40B mostram que os TriNKETs medeiam o extermínio de células T $CD8^+$ humanas de células Molm-13 em uma E:T de 50:1.

Uma proteína que compreende um sítio de ligação a antígeno que compete com os sítios de ligação a CD33 descritos no presente documento

[0441] Num aspecto, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete com os sítios de ligação a CD33 descritos no presente documento para se ligar a CD33. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2.

[0442] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4.

[0443] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6.

[0444] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 e uma cadeia

leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8.

[0445] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0446] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12.

[0447] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14.

[0448] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16.

[0449] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18.

[0450] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína

que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma cadeia pesada de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 e uma cadeia leve de anticorpo que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20.

[0451] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4.

[0452] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6.

[0453] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8.

[0454] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0455] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12.

[0456] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14.

[0457] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16.

[0458] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18.

[0459] Em algumas modalidades, um sítio de ligação a antígeno da proteína que compete com os sítios de ligação a CD33 inclui um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19 e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 50% (*por exemplo*, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20.

[0460] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui um sítio de ligação a antígeno que se liga a um antígeno associado a tumor.

[0461] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que inclui uma região constante de anticorpo ou uma porção da mesma com capacidade de ligação a CD16.

Células T de CAR, acopladores de células T biespecíficas dirigidos a CD33/CD3, imunocitocinas, conjugados anticorpo-fármaco e imunotoxinas

[0462] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma molécula ou complexo que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 como divulgado no presente documento. As moléculas ou complexos exemplificativos incluem, porém sem limitação, receptores de antígenos quiméricos (CARs), acopladores de células T (*por exemplo*, acopladores de células T biespecíficas dirigidos a CD33/CD3), imunocitocinas, conjugados

anticorpo-fármaco e imunotoxinas.

[0463] Qualquer sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 como divulgado no presente documento pode ser usado, incluindo, porém sem limitação, o sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 como divulgado na Seção I. Sítio de Ligação a Antígeno. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos (ou sequências de aminoácidos) do sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 é fornecida na Tabela 1. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 é um scFv. Em certas modalidades, o scFv compreende uma sequência pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484. Em certas modalidades, o scFv compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID

NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483 e SEQ ID NO: 484.

[0464] Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 representadas pelas sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:181, 46 e 182, respectivamente; e um domínio variável de cadeia leve que compreende sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 representadas pelas sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:48, 49 e 50, respectivamente. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um domínio variável de cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9; e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um scFv que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 188.

[0465] Noutras modalidades de qualquer um dos aspectos anteriores nesta

sub-seção, o sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 representadas pelas sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:183, 34 e 184, respectivamente; e um domínio variável de cadeia leve que compreende sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 representadas pelas sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:36, 185 e 38, respectivamente. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um domínio variável de cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5; e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno compreende um scFv que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 198.

Receptores de antígenos quiméricos (CARs)

[0466] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um CAR de alvejamento de CD33 que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 como divulgado no presente documento (*consultar, por exemplo,* Tabela 1). O CAR de alvejamento de CD33 pode compreender um fragmento Fab ou um scFv.

[0467] O termo “receptor de antígeno quimérico” ou alternativamente um “CAR” se refere a um construto de polipeptídeo recombinante que compreende pelo menos um domínio de ligação a antígeno extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimulatória

(também chamada no presente documento de um “domínio de sinalização primário”).

[0468] Consequentemente, em certas modalidades, o CAR compreende um sítio de ligação a antígeno extracelular que se liga a CD33 como divulgado no presente documento, um domínio transmembranar, e um domínio de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização primário. Em certas modalidades, o CAR compreende adicionalmente um ou mais domínios de sinalização funcionais derivados de pelo menos uma molécula coestimulatória (também chamada de um “domínio de sinalização coestimulatório”).

[0469] Numa modalidade, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica que compreende um domínio de ligação a CD33 (*por exemplo*, domínio scFv de ligação a CD33) que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia pesada e CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia leve mencionado na Tabela 1 como um domínio de ligação a antígeno extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização primário. em uma modalidade, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica que compreende um domínio de ligação a CD33 (*por exemplo*, domínio scFv de ligação a CD33) que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia pesada e CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia leve mencionado na Tabela 1 como um domínio de ligação a antígeno extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização coestimulatório e um domínio de sinalização primário. em uma aspecto, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica que compreende um domínio de ligação a CD33 (*por exemplo*, domínio scFv de ligação a CD33) que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 de um

domínio variável de cadeia pesada e CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia leve mencionado na Tabela 1 como um domínio de ligação a antígeno extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular que compreende dois domínios de sinalização coestimulatórios e um domínio de sinalização primário. em uma modalidade, o CAR compreende uma proteína de fusão quimérica que compreende um domínio de ligação a CD33 que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia pesada e CDR1, CDR2 e CDR3 de um domínio variável de cadeia leve mencionado na Tabela 1 como um domínio de ligação a antígeno extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular que compreende pelo menos dois domínios de sinalização coestimulatórios e um domínio de sinalização primário.

[0470] Por exemplo, em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 434, 22 e 435, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 24, 25, e 26, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 1 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 2. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 206 ou SEQ ID NO: 207.

[0471] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 181, 28 e 436, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 30, 31, e 32, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 3 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 208 ou SEQ ID NO: 209.

[0472] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 183, 34 e 184, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 36, 37, e 38, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 5 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 6. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 198 ou SEQ ID NO: 210.

[0473] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 437, 40 e 438, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 42, 43, e 44, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 7 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 8. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 211 ou SEQ ID NO: 212.

[0474] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 181, 46 e 182, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 48, 49, e 50, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 9 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades,

o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 188 ou SEQ ID NO: 213.

[0475] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 181, 52 e 439, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 54, 55, e 56, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 11 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 12. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 214 ou SEQ ID NO: 215.

[0476] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 440, 58 e 441, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 60, 61, e 62, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 13 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 14. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 216 ou SEQ ID NO: 217.

[0477] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 442, 64 e 443, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 66, 67, e 68, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 15 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 16. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 218 ou SEQ ID NO: 219.

[0478] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 181, 70 e 444, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 72, 73, e 74, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 17 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência

de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 220 ou SEQ ID NO: 221.

[0479] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 445, 76 e 446, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 78, 79, e 80, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 19 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 20. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 222 ou SEQ ID NO: 223.

[0480] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 528, 305 e 529, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 307, 308, e 309, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica

à SEQ ID NO: 266 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 267. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 447 ou SEQ ID NO: 448.

[0481] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 530, 311 e 531, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 313, 314, e 315, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 268 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 269. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 449 ou SEQ ID NO: 450.

[0482] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 532, 317 e 533, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 319, 320, e 321, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por*

exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 270 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 271. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 451 ou SEQ ID NO: 452.

[0483] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 534, 323 e 535, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 325, 326, e 327, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 272 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 273. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 453 ou SEQ ID NO: 454.

[0484] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 536, 329 e 537, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 331, 332, e 333, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de

cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 274 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 275. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 455 ou SEQ ID NO: 456.

[0485] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 538, 335 e 539, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 337, 338, e 339, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 276 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 277. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 457 ou SEQ ID NO: 458.

[0486] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 540, 341 e 541, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 343,

344, e 345, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 278 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 279. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 459 ou SEQ ID NO: 460.

[0487] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 542, 347 e 543, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 349, 350, e 351, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 280 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 281. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 461 ou SEQ ID NO: 462.

[0488] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 544, 353 e 545, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende

CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 355, 356, e 357, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 282 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 283. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 463 ou SEQ ID NO: 464.

[0489] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 546, 359 e 547, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 361, 362, e 363, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 284 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 285. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 465 ou SEQ ID NO: 466.

[0490] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 548, 365 e

549, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 367, 368, e 369, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 286 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 287. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 467 ou SEQ ID NO: 468.

[0491] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 550, 371 e 551, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 373, 374, e 375, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 288 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 289. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 469 ou SEQ ID NO: 470.

[0492] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1,

CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 552, 377 e 553, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 379, 380, e 381, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 290 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 291. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 471 ou SEQ ID NO: 472.

[0493] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 554, 383 e 555, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 385, 386, e 387, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 292 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 293. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 473 ou SEQ ID NO: 474.

[0494] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que

compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 556, 389 e 557, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 391, 392, e 393, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 294 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 295. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 475 ou SEQ ID NO: 476.

[0495] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 558, 395 e 559, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 397, 398, e 399, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 296 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 297. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 477 ou SEQ ID NO: 478.

[0496] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular

compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 560, 401 e 561, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 403, 404, e 405, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 298 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 299. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 479 ou SEQ ID NO: 480.

[0497] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 562, 407 e 563, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 409, 410, e 411, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 300 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 301. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 481 ou SEQ ID NO: 482.

[0498] Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um sítio de ligação a antígeno (*por exemplo*, um scFv) que compreende um domínio variável de cadeia pesada que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 564, 413 e 565, respectivamente, e um domínio variável de cadeia leve que compreende CDR1, CDR2 e CDR3 que têm as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 415, 416, e 417, respectivamente. Em certas modalidades, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 302 e o domínio variável de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 303. Em certas modalidades, o domínio de ligação a antígeno extracelular compreende um scFv que tem a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 483 ou SEQ ID NO: 484.

[0499] Em relação ao domínio transmembranar, em várias modalidades, o CAR é projetado para compreender um domínio transmembranar que é fundido com o domínio extracelular do CAR. em uma modalidade, o domínio transmembranar é um que está naturalmente associado a um dos domínios no CAR. Em alguns casos, o domínio transmembranar pode ser selecionado ou modificado por substituição de aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios transmembranar das mesmas ou de diferentes proteínas de membrana de superfície para minimizar interações com outros membros do complexo do receptor. Noutra modalidade, o domínio transmembranar tem capacidade de homodimerização com outro CAR na superfície de células T de CAR. Noutra modalidade, a sequência de aminoácidos do domínio transmembranar pode ser modificada ou substituída para minimizar interações com os domínios de ligação do parceiro de ligação nativo presente na mesma

célula T de CAR.

[0500] O domínio transmembranar pode ser derivado de qualquer proteína ligada à membrana de ocorrência natural ou transmembranar. em uma modalidade, a região transmembranar tem capacidade para sinalizar ao domínio intracelular (ou domínios intracelulares) sempre que o CAR se liga a um alvo. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar compreende a região transmembranar (ou regiões transmembranares) de uma ou mais proteínas selecionadas do grupo que consiste em cadeia α de TCR, cadeia β de TCR, cadeia ζ de TCR, CD28, CD3ε, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 e CD154. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar compreende a região transmembranar (ou regiões transmembranares) de uma ou mais proteínas selecionadas do grupo que consiste em KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2Rβ, IL2Rγ, IL7Rα, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D e NKG2C.

[0501] O domínio de ligação a CD33 extracelular (*por exemplo*, domínio scFv de ligação a CD33) pode ser conectado ao domínio transmembranar por uma região de dobradiça. Uma variedade de dobradiças pode ser empregada, incluindo, porém sem limitação, a dobradiça de Ig humana (imunoglobulina) (*por exemplo*, uma dobradiça de IgG4, uma dobradiça de IgD), um ligante de Gly-Ser, um ligante $(G_4S)_4$, uma dobradiça de KIR2DS2 e uma dobradiça de CD8α.

[0502] O domínio de sinalização intracelular do CAR da invenção é responsável pela ativação de pelo menos uma das funções especializadas da célula imune (*por exemplo*, atividade citolítica ou atividade auxiliar, incluindo a secreção de citocinas, de uma célula T) em que o CAR foi colocado. Dessa forma, como usado no presente documento, o termo "domínio de sinalização intracelular" se refere à porção de uma proteína que transduz um sinal de função efetora e dirige a célula para realizar uma função especializada. Embora geralmente todo o domínio de sinalização intracelular possa ser empregado, em muitos casos, não é necessário usar a cadeia inteira. Até o ponto em que uma porção truncada do domínio de sinalização intracelular é usada, tal porção truncada pode ser usada em vez da cadeia intacta desde que proceda à transdução do sinal da função efetora. O termo domínio de sinalização intracelular se destina, assim, a incluir qualquer porção truncada do domínio de sinalização intracelular suficiente para transduzir o sinal de função efetora.

[0503] O domínio de sinalização intracelular do CAR compreende um domínio de sinalização primário (*ou seja*, um domínio de sinalização funcional derivado de uma molécula estimulatória) e um ou mais domínios de sinalização coestimulatórios (*ou seja*, domínios de sinalização funcionais derivados de pelo menos uma molécula coestimulatória).

[0504] Como usado no presente documento, o termo "molécula estimulatória" se refere a uma molécula expressa por uma célula imune, *por exemplo*, uma célula T, uma célula NK ou uma célula B, que fornece a sequência (ou sequências) de sinalização citoplasmática que regula a ativação da célula imune de maneira estimulatória para pelo menos algum aspecto da via de sinalização de célula imune. em uma modalidade, o sinal é um sinal primário que é iniciado, por exemplo, por ligação de um complexo TCR/CD3 a uma molécula MHC carregada com um peptídeo, e que conduz a mediação de uma resposta de

células T, incluindo, porém sem limitação, proliferação, ativação, diferenciação, e similares.

[0505] Os domínios de sinalização primária que atuam de uma maneira estimulante podem conter motivos de sinalização que são conhecidos como motivos de ativação com base em tirosina de imunorreceptor ou ITAMs. Os exemplos de sequências de sinalização citoplasmática que têm uso específico na invenção incluem os derivados de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12. em uma modalidade, o domínio de sinalização primário em qualquer um ou mais CARs da invenção compreende uma sequência de sinalização citoplasmática derivada de CD3-zeta.

[0506] Em algumas modalidades, o domínio de sinalização primário é um domínio de sinalização funcional de TCR zeta, FcR gama, FcR beta, CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, 4-1BB e/ou CD3-zeta. em uma modalidade, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização funcional de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12 em uma modalidade específica, o domínio de sinalização primário é um domínio de sinalização funcional da cadeia zeta associado ao complexo de receptores de células T.

[0507] Como usado no presente documento, o termo “molécula coestimulatória” se refere a um parceiro de ligação cognato em uma célula T que se liga especificamente a um ligante coestimulatório, mediando assim uma resposta coestimulatória pela célula T, tal como, porém sem limitação, proliferação. Uma molécula coestimulatória é uma molécula de superfície celular diferente de um receptor de antígeno ou seus ligantes, que é necessária para uma resposta eficaz de linfócitos a um antígeno. Exemplos de tais moléculas

incluem CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno associado à função de linfócito 1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD2, CD7, CD258 (LIGHT), NKG2C, B7-H3 e um ligante que se liga especificamente a CD83, e similares. Os exemplos adicionais de tais moléculas coestimulatórias incluem CD5, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, e um ligante que se liga especificamente a CD83. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização coestimulatório do CAR é um domínio de sinalização funcional de uma molécula coestimulatória descrita no presente documento, por exemplo, OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, um ligante que se liga a CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS e 4-1BB (CD137), ou qualquer combinação dos mesmos.

[0508] Como usado no presente documento, o termo “domínio de sinalização” se refere à porção funcional de uma proteína que atua transmitindo informações dentro da célula para regular a atividade celular através de vias de sinalização definidas gerando segundos mensageiros ou operando como efetores respondendo a tais mensageiros.

[0509] As sequências de sinalização citoplasmáticas dentro da porção de sinalização citoplasmática do CAR da invenção podem ser ligadas uma à outra em uma ordem aleatória ou especificada. Opcionalmente, um ligante de oligo ou polipeptídeo curto, por exemplo, com 2 e 10 aminoácidos de comprimento,

pode formar a ligação.

[0510] Um outro aspecto da presente invenção fornece um ácido nucleico que codifica um CAR de alvejamento de CD33 divulgado no presente documento. O ácido nucleico é útil para expressar o CAR em uma célula efetora (*por exemplo*, célula T) introduzindo o ácido nucleico na célula.

[0511] As sequências de ácidos nucleicos exemplificativas que codificam as porções extracelulares dos CARs são divulgadas no presente documento, *por exemplo*, como SEQ ID NOs:246 a 265. Modificações podem ser feitas na sequência para criar um equivalente ou variante aprimorado da invenção, por exemplo, alterando um ou mais códons de acordo com a tabela de degenerescência de códons. Uma tabela de degenerescência de códons de DNA é fornecida na Tabela 10.

Tabela 10. Códons de Aminoácido

Aminoácidos	Código de uma letra	Código de três letras	Códons
Alanina	A	Ala	GCA GCC GCG GCU
Cisteína	C	Cys	UGC UGU
Ácido aspártico	D	Asp	zGA GAU C
Ácido glutâmico	E	Glu	GAA GAG
Fenilalanina	F	Phe	UUC UUU
Glicina	G	Gly	GGA GGC GGG GGU
Histidina	H	His	CAC CAU

Tabela 10. Códons de Aminoácido			
Aminoácidos	Código de uma letra	Código de três letras	Códons
Isoleucina	I	Iso	AUA AUC AUU
Lisina	K	Lys	AAA AAG
Leucina	L	Leu	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
Metionina	M	Met	AUG
Asparagina	N	Asn	AAC AAU
Prolina	P	Pro	CCA CCC CCG CCU
Glutamina	Q	Gln	CAA CAG
Arginina	R	Arg	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
Serina	S	Ser	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
Treonina	T	Thr	ACA ACC ACG ACU
Valina	V	Val	GUA GUC GUG GUU
Triptofano	W	Trp	UGG
Tirosina	Y	Tyr	UAC UAU

[0512] Em certas modalidades, o ácido nucleico é uma molécula de DNA (*por exemplo*, uma molécula de cDNA). Em certas modalidades, o ácido nucleico compreende adicionalmente uma sequência de controle de expressão (*por exemplo*, promotora e/ou intensificadora) ligada de maneira funcional à sequência de codificação de CAR. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um vetor que compreende o ácido nucleico. O vetor pode ser um vetor viral (*por exemplo*, vetor AAV, vetor lentiviral ou vetor adenoviral) ou um vetor

não viral (*por exemplo*, plasmídeo).

[0513] Em certas modalidades, o ácido nucleico é uma molécula de RNA (*por exemplo*, uma molécula de mRNA). Um método para gerar mRNA para uso em transfecção pode envolver transcrição *in vitro* (IVT) de um modelo com iniciadores especialmente planejados, seguido de adição de poliA, para produzir um construto de RNA contendo sequências 3' e 5' não traduzidas, um "cap" 5' e/ou Sítio Interno de Entrada do Ribossomo (IRES), o ácido nucleico a ser expresso, e uma cauda poliA, tipicamente com 50 a 2000 bases de comprimento. A molécula de RNA pode ser adicionalmente modificada para aumentar a eficiência e/ou estabilidade translacional, *por exemplo*, como divulgado na Patente US Nºs 8.278.036; 8.883.506 e 8.716.465. As moléculas de RNA produzidas desse modo podem transfectar eficientemente tipos diferentes de células.

[0514] Numa modalidade, o ácido nucleico codifica uma sequência de aminoácidos que compreende um peptídeo de sinalização na terminação amino do CAR. Tal peptídeo de sinalização pode facilitar a localização de superfície celular do CAR quando expresso em uma célula efetora, e é clivado a partir do CAR durante o processamento celular. em uma modalidade, o ácido nucleico codifica uma sequência de aminoácidos que compreende um peptídeo de sinalização na terminação N do domínio de ligação extracelular a CD33 (*por exemplo*, domínio scFv de ligação a CD33).

[0515] RNA ou DNA pode ser introduzido em células-alvo usando qualquer um dentre vários métodos diferentes, por exemplo, métodos comercialmente disponíveis que incluem, porém sem limitação, eletroporação, transfecção mediada por lipossoma catiônico usando lipofecção, encapsulação de polímero, transfecção mediada por peptídeo ou sistemas de liberação de partícula biolísticas tais como “armas de genes” (consultar, por exemplo, Nishikawa, et al.

Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001)).

[0516] Um outro aspecto da presente invenção fornece uma célula efetora imune que expressa o CAR de alvejamento de CD33. É também fornecida uma célula efetora imune que compreende o ácido nucleico que codifica o CAR de alvejamento de CD33. As células efetoras imunes incluem, porém sem limitação, células T e células NK. Em certas modalidades, a célula T é selecionada dentre uma célula T $CD8^+$, uma célula T $CD4^+$ e uma célula NKT. A célula T ou célula NK pode ser uma célula primária ou uma linhagem celular.

[0517] As células efetoras imunes podem ser obtidas de algumas fontes, incluindo células mononucleares do sangue periférico, medula óssea, tecido de gânglios linfáticos, sangue do cordão umbilical, tecido do timo, tecido de um sítio de infecção, ascites, efusão pleural, tecido do baço e tumores, por métodos conhecidos na técnica. As células efetoras imunes podem também ser diferenciadas *in vitro* de uma célula pluripotente ou multipotente (*por exemplo*, uma célula-tronco hematopoiética). Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma célula pluripotente ou multipotente (*por exemplo*, uma célula-tronco hematopoiética) que expressa o CAR de alvejamento de CD33 ou que compreende um ácido nucleico divulgado no presente documento.

[0518] Em certas modalidades, as células efetoras imunes são isoladas e/ou purificadas. Por exemplo, as células T reguladoras podem ser removidas de uma população de células T usando um ligante de ligação a CD25. As células efetoras que expressam uma proteína de ponto de verificação (*por exemplo*, PD-1, LAG-3 ou TIM-3) podem ser removidas por métodos similares. Em certas modalidades, as células efetoras são isoladas por uma etapa de seleção positiva. Por exemplo, uma população de células T pode ser isolada por incubação com microesferas conjugadas anti-CD3/anti-CD28. Outros marcadores de superfície celular, tais como IFN-7, TNF-α, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, granzima B e

perforina, podem também ser usados para seleção positiva.

[0519] As células efetoras imunes podem ser ativadas e expandidas geralmente usando métodos conhecidos na técnica, *por exemplo*, como descrito na Patente US Nos^{os} 6.352.694; 6.534.055; 6.905.680; 6.692.964; 5.858.358; 6.887.466; 6.905.681; 7.144.575; 7.067.318; 7.172.869; 7.232.566; 7.175.843; 5.883.223; 6.905.874; 6.797.514; 6.867.041; e Publicações de Pedido de Patente n^{os} 2006/0121005 e 2016/0340406. Por exemplo, em certas modalidades, as células T podem ser expandidas e/ou ativadas por contato com um anticorpo anti-CD3 e um anticorpo anti-CD28, sob condições adequadas para estimular a proliferação das células T. As células podem ser expandidas em cultura durante um período de várias horas (*por exemplo*, cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21 horas) a cerca de 14 dias (*por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 dias). em uma modalidade, as células são expandidas durante um período de 4 a 9 dias. Múltiplos ciclos de estimulação podem ser desejáveis para cultura celular prolongada (*por exemplo*, cultura durante um período de 60 dias ou mais). Em certas modalidades, a cultura celular compreende soro (por exemplo, soro fetal bovino ou humano), interleucina-2 (IL-2), insulina, IFN-γ, IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGFβ, TNF-α, ou uma combinação dos mesmos. Outros aditivos para o crescimento de células conhecidos pelo versado na técnica, *por exemplo*, tensoativo, plasmanato e agentes redutores tais como N-acetil-cisteína e 2-mercaptoetanol, podem também estar incluídos na cultura celular. Em certas modalidades, a célula efetora imune da presente invenção é uma célula obtido a partir de expansão *in vitro*.

[0520] As modalidades adicionais do CAR de alvejamento de CD33 (*por exemplo*, CAR regulável), o ácido nucleico que codifica o CAR, e as células efetoras que expressam o CAR ou compreendem o ácido nucleico são fornecidas na Patente US n^{os} 7.446.190 e 9.181.527, Publicação de Pedido de Patente US n^{os}

2016/0340406 e 2017/0049819, e Publicação de Pedido de Patente Internacional US nº WO2018/140725.

Acopladores de células T biespecíficas dirigidos a CD33/CD3

[0521] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3 que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 divulgado no presente documento. Em certas modalidades, o acoplador de células T biespecíficas dirigido a CD33/CD3 compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 187. Em certas modalidades, o acoplador de células T biespecíficas dirigido a CD33/CD3 compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 197. Em certas modalidades, a citocina é conectada ao domínio Fc diretamente ou através de um ligante.

[0522] Em certas modalidades, o acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3 compreende adicionalmente um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Os sítios de ligação a antígeno exemplificativos que se ligam a CD3 são divulgados na Publicação de Pedido de Patente internacional nºs WO2014/051433 e WO2017/097723.

[0523] Um outro aspecto da presente invenção fornece um ácido nucleico que codifica pelo menos um polipeptídeo do acoplador de células T biespecíficas dirigido a CD33/CD3, em que o polipeptídeo compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, o ácido nucleico compreende adicionalmente uma sequência de nucleotídeos que codifica um peptídeo de sinalização que, quando expresso, está na terminação N de um ou mais polipeptídeos do acoplador de células T biespecíficas dirigido a CD33/CD3. É também fornecido um vetor (*por exemplo*, um vetor viral) que compreende o

ácido nucleico, uma célula produtora que compreende o ácido nucleico ou vetor, e uma célula produtora que expressa o acoplador de células T biespecíficas dirigido a CD33/CD3.

Imunocitocinas

[0524] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma imunocitocina que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 divulgado no presente documento e uma citocina. Qualquer citocina (*por exemplo*, citocinas pró-inflamatórias) conhecida na técnica pode ser usada, incluindo, porém sem limitação, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, TNF, IFNα, IFNγ e GM-CSF. Mais citocinas exemplificativas são divulgadas na Patente US nº 9,.567.399. Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno é conectado à citocina por conjugação química (*por exemplo*, conjugação química covalente ou não covalente). Em certas modalidades, o sítio de ligação a antígeno é conectado à citocina por fusão de polipeptídeo. A imunocitocina pode compreender adicionalmente um domínio Fc conectado ao sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, a imunocitocina compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 187. Em certas modalidades, a imunocitocina compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 197. Em certas modalidades, a citocina é conectada ao domínio Fc diretamente ou através de um ligante.

[0525] Um outro aspecto da presente invenção fornece um ácido nucleico que codifica pelo menos um polipeptídeo da imunocitocina, em que o polipeptídeo compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, o ácido nucleico compreende adicionalmente uma sequência de nucleotídeos que codifica um peptídeo de sinalização que, quando

expresso, está na terminação N de um ou mais polipeptídeos da imunocitocina. É também fornecido um vetor (*por exemplo*, um vetor viral) que compreende o ácido nucleico, uma célula produtora que compreende o ácido nucleico ou vetor, e uma célula produtora que expressa a imunocitocina.

Conjugados anticorpo-fármaco

[0526] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um conjugado anticorpo-fármaco que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 divulgado no presente documento e uma porção química de fármaco citotóxica. As porções químicas de fármaco citotóxicas exemplificativas são divulgadas na Publicação de Pedido de Patente internacional nºs WO2014/160160 e WO2015/143382. Em certas modalidades, a porção química citotóxica é selecionada de auristatina, N-acetil-γ caliceamicina, maitansinoide, pirrolobenzodiazepina e SN-38. O sítio de ligação a antígeno pode ser conectado à porção química de fármaco citotóxica por conjugação química (*por exemplo*, conjugação química covalente ou não covalente). Em certas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um domínio Fc conectado ao sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 187. Em certas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 197. Em certas modalidades, a porção química de fármaco citotóxica é conectada ao domínio Fc diretamente ou através de um ligante.

Imunotoxinas

[0527] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma

imunotoxina que compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 divulgado no presente documento e uma porção química de peptídeo citotóxica. Qualquer porção química de peptídeo citotóxica conhecida na técnica pode ser usada, incluindo, porém sem limitação, ricina, toxina *Diphtheria* e exotoxina A *Pseudomonas*. Mais peptídeos citotóxicos exemplificativos são divulgados na Publicação de Pedido de Patente Internacional nºs WO2012/154530 e WO2014/164680. Em certas modalidades, a porção química de peptídeo citotóxica é conectado à proteína por conjugação química (*por exemplo*, conjugação química covalente ou não covalente). Em certas modalidades, a porção química citotóxica é conectada à proteína por fusão de polipeptídeo. A imunotoxina pode compreender adicionalmente um domínio Fc conectado ao sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, a imunotoxina compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 187. Em certas modalidades, a imunotoxina compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à SEQ ID NO: 197. Em certas modalidades, a porção química de peptídeo citotóxica é conectada ao domínio Fc diretamente ou através de um ligante.

[0528] Um outro aspecto da presente invenção fornece um ácido nucleico que codifica pelo menos um polipeptídeo da imunotoxina, em que o polipeptídeo compreende um sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33. Em certas modalidades, o ácido nucleico compreende adicionalmente uma sequência de nucleotídeos que codifica um peptídeo de sinalização que, quando expresso, está na terminação N de um ou mais polipeptídeos da imunotoxina. É também fornecido um vetor (*por exemplo*, um vetor viral) que compreende o ácido nucleico, uma célula produtora que compreende o ácido nucleico ou vetor,

e uma célula produtora que expressa a imunotoxina.

III. COMPOSIÇÕES TERAPÊUTICAS E SEU USO

[0529] A invenção fornece métodos para tratar câncer usando uma proteína de ligação multiespecífica descrita no presente documento e/ou uma composição farmacêutica descrita no presente documento. Os métodos podem ser usados para tratar uma variedade de cânceres que expressam CD33 através da administração a um paciente que precisa de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma proteína de ligação multiespecífica descrita no presente documento.

[0530] O método terapêutico pode ser caracterizado de acordo com o câncer a ser tratado. Por exemplo, em certas modalidades, os cânceres são AML, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crônica, crise blástica mieloide de leucemia mieloide crônica e ALLs.

[0531] Por exemplo, em certas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Em certas outras modalidades, o câncer é câncer de cérebro, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer endometrial, câncer de esôfago, leucemia, câncer de pulmão, câncer de fígado, melanoma, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata , câncer retal, câncer renal, câncer de estômago, câncer testicular ou câncer uterino. Ainda noutras modalidades, o câncer é um tumor vascularizado, carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinoma de célula pequena, melanoma, glioma, neuroblastoma, sarcoma (*por exemplo*, um angiossarcoma ou condrossarcoma), câncer da laringe, câncer parotídeo, câncer do trato biliar, câncer de tiroide, melanoma lentiginoso acral, ceratoses actínicas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma cístico de adenoide, adenomas, adenossarcoma, carcinoma adenoescamoso, câncer do canal anal, câncer anal, câncer anorretal, tumor astrocítico, carcinoma de glândula de

Bartholin, carcinoma de célula basal, câncer biliar, câncer ósseo, câncer de medula óssea, câncer bronquial, carcinoma de glândula bronquial, carcinoide, colangiocarcinoma, condossarcoma, papiloma/carcinoma do plexo coroide, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, carcinoma de célula clara, câncer de tecido conjuntivo, cistadenoma, câncer do sistema digestivo, câncer do duodeno, câncer do sistema endócrino, tumor do seio endodérmico, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometrioide, câncer de célula endotelial, câncer ependimal, câncer de célula epitelial, sarcoma de Ewing, câncer de olho e órbita, câncer da genitália feminina, hiperplasia nodular focal, câncer da vesícula biliar, câncer do antro gástrico, câncer do fundo gástrico, gastrinoma, glioblastoma, glucagonoma, câncer cardíaco, hemangiblastomas, hemangioendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, adenomatose hepática, carcinoma hepatobiliar, carcinoma hepatocelular, doença de Hodgkin, câncer de íleo, insulinoma, neoplasia intraepitelial, neoplasia de célula escamosa interepitelial, câncer do duto biliar intra-hepático, câncer conjunto de câncer do jejuno e carcinoma de célula escamosa invasivo, sarcoma de Kaposi, câncer pélvico, carcinoma de célula grande, câncer do intestino grosso, leiomiossarcoma, melanomas de lentigo maligna, linfoma, male genital câncer, melanoma maligno, tumores mesoteliais malignos, meduloblastoma, meduloepitelioma, câncer meningeal, câncer mesotelial, carcinoma metastático, câncer da boca, carcinoma mucoepidermoide, mieloma múltiplo, câncer do músculo, câncer do trato nasal, câncer do sistema nervoso, melanoma nodular de adenocarcinoma neuroepitelial, câncer de pele não epitelial, linfoma não Hodgkin, carcinoma de célula de aveia, câncer oligodendroglial, câncer da cavidade oral, osteossarcoma, adenocarcinoma seroso papilar, câncer peniano, câncer de faringe, tumores pituitários, plasmacitoma, pseudossarcoma, blastoma pulmonar, câncer retal,

carcinoma de célula renal, câncer do sistema respiratório, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, câncer sinusal, câncer de pele, carcinoma de célula pequena, câncer do intestino delgado, câncer do músculo liso, câncer do tecido mole, tumor de secreção de somatostatina, câncer espinhal, carcinoma de célula escamosa, câncer do músculo estriado, câncer submesotelial, melanima de difusão superficial, leucemia de célula T, leucemia de língua, carcinoma não diferenciado, câncer do ureter, câncer da uretra, câncer da bexiga urinária, câncer do sistema urinário, câncer do colo uterino, câncer do corpo uterino, melanoma uveal, câncer vaginal, carcinoma verrucoso, VIPoma, câncer da vulva, carcinoma bem diferenciado ou tumor de Wilms.

[0532] Em certas outras modalidades, o câncer é linfoma não Hodgkin, como um linfoma de célula B ou um linfoma de célula T. Em certas modalidades, a linfoma não Hodgkin é um linfoma de célula B, como um linfoma de célula B grande e difusa, linfoma de célula B mediastinal primário, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de célula do manto, linfoma de célula B de zona marginal, linfoma de célula B de zona marginal extranodal, linfoma de célula B de zona marginal nodal, linfoma de célula B de zona marginal esplênico, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico, tricoleucemia ou linfoma de sistema nervoso central primário (CNS). Em certas outras modalidades, o linfoma não Hodgkin é um linfoma de célula T, como um linfoma linfoblástico T precursor, linfoma de célula T periférico, linfoma de célula T cutânea, linfoma de célula T angioimunoblástico, linfoma de célula T/exterminadora natural extranodal, linfoma de célula T tipo enteropatia, linfoma de célula T tipo paniculite subcutânea, linfoma de célula grande anaplásico ou linfoma de célula T periférico.

[0533] O câncer a ser tratado pode ser caracterizado de acordo com a presença de um antígeno particular expressado na superfície da célula de câncer.

Em certas modalidades, a célula de câncer pode expressar um ou mais dos seguintes em adição a CD33: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, TROP2, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4 e PD1.

[0534] Em modalidades da presente invenção, o câncer que será tratado é selecionado a partir de leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásica (MDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), neoplasmas mieloproliferativos (MPNs), linfoma, linfomas não Hodgkin e linfoma de Hodgkin clássico.

[0535] Em algumas modalidades da presente invenção, o câncer que será tratado é AML. Em certas modalidades da presente invenção, a AML é selecionada a partir de leucemia mieloblástica aguda não diferenciada, leucemia mieloblástica aguda com maturação mínima, leucemia mieloblástica aguda com maturação, leucemia pró-mielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia basofílica aguda, panmielose aguda com fibrose e neoplasma de células dendríticas plasmacitoide blástico (BPDCN) Em algumas modalidades da presente invenção, a AML é caracterizada pela expressão de CLL-1 nas célula-tronco de leucemia AML (LSCs). Em algumas modalidades da presente invenção, as LSCs num indivíduo com AML expressam adicionalmente um marcador de membrana selecionado a partir de CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 e CD96. Em algumas modalidades da presente invenção, a AML é caracterizada como uma doença residual mínima (MRD). Em algumas modalidades da presente invenção, a MRD de AML é caracterizada pela presença ou ausência de uma mutação selecionada a partir de *FLT3-ITD* ((duplicações internas em tandem (ITD) de (tirosina quinase semelhante a Fms 3), *MPN1* (Nucleofosmina 1),

DNMT3A (gene DNA metiltransferase *DNMT3A*) e *IDH* (Isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2)).

[0536] Em certas modalidades da presente invenção, o câncer é MDS selecionada a partir de MDS com displasia multilinhagem (MDS-MLD), MDS com displasia de linhagem única (MDS-SLD), MDS com sideroblastos em anel (MDS-RS), MDS com blastos em excesso (MDS-EB), MDS com del(5q) isolado e MDS não classificada (MDS-U).

[0537] É contemplado que as proteínas de ligação multiespecífica e/ou composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser usadas para tratar uma variedade de cânceres, não limitados a cânceres em que as células cancerosas expressam CD33. Por exemplo, em certas modalidades, as proteínas de ligação multiespecífica e/ou composições farmacêuticas divulgadas no presente documento podem ser usadas para tratar cânceres que estão associados a células imunes de expressão de CD33. CD33 é expresso em muitas linhagens mieloides, e as células mieloides infiltrantes de tumor (*por exemplo*, macrófagos associados a tumor) podem contribuir para a progressão de câncer e metástase. Portanto, os métodos divulgados no presente documento podem ser usados para tratar uma variedade de cânceres em que CD33 é expresso, seja em células cancerosas ou em células imunes.

[0538] Em certas modalidades, as proteínas de ligação multiespecífica e/ou composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser usadas para tratar cânceres que expressam um receptor Fc com uma afinidade de ligação maior a Fc (*por exemplo*, Fc de IgG1) do que CD16. Em certas modalidades, o receptor Fc é FcγRI. Em certas modalidades, o receptor Fc é expresso em células cancerosas e/ou outras células no microambiente de tumor.

[0539] Em certas modalidades, o paciente tem células efetoras (*por exemplo*, células NK) que expressam uma variante CD16 com substituição de

V158F. Em certas modalidades, o paciente tem um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene CD16 que causa a substituição de V158F. Em certas modalidades, o paciente tem tal SNP em apenas um alelo. Em certas modalidades, o paciente tem tal SNP ou SNPs em ambos os alelos.

IV. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[0540] Outro aspecto da invenção fornece terapia de combinação. Proteínas de ligação multiespecífica descritas no presente documento podem ser usadas em combinação com agentes terapêuticos adicionais para tratar o câncer.

[0541] Os agentes terapêuticos exemplificativos que podem ser usados como parte de uma terapia de combinação no tratamento de câncer incluem, por exemplo, radiação, mitomicina, tretinoína, ribomustina, gencitabina, vincristina, etoposídeo, cladribina, mitobronitol, metotrexato, doxorrubicina, carboquona, pentostatina, nitracrina, zinostatia, cetrorelix, letrozol, raltitrexed, daunorrubicina, fadrozol, fotemustina, timalfasina, sobuzoxano, nedaplatina, citarabina, bicalutamida, vinorelbina, vesnarinona, aminoglutetimida, ansacrina, proglumida, eliptínio acetato, cetanserina, doxifluridina, etretinato, isotretinoína, estreptozocina, nimustina, vindesina, flutamida, drogenila, butocina, carmofur, razoxano, sizofilano, carboplatina, mitolactol, tegafur, ifosfamida, prednimustina, picibanila, levamisol, teniposida, improssulfano, enocitabina, lisurida, oximetolona, tamoxifeno, progesterona, mepitiostano, epitiostanol, formestano, interferon-alfa, interferon-2 alfa, interferon-beta, interferon-gama, fator-1 de estimulação de colônia, fator-2 de estimulação de colônia, denileucina diftitóxi, interleucina-2, fator de liberação de hormônio luteinizante e variações dos agentes supracitados que podem exibir ligação diferencial ao seu receptor cognato e meia vida de soro aumentada ou diminuída.

[0542] Uma classe adicional de agentes que pode ser usada como parte de uma terapia de combinação no tratamento de câncer consiste em inibidores de ponto de verificação imune. Os inibidores de ponto de verificação imune exemplificativos incluem agentes que inibem um ou mais de (i) antígeno 4 associado a linfócito-T citotóxico (CTLA4), (ii) proteína 1 de morte celular programada (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4 e (vii) TIM3. O inibidor de CTLA4, ipilimumabe, foi aprovado pela Administração Americana de Alimentos e Fármacos para tratamento de melanoma.

[0543] Contudo, outros agentes que podem ser usados como parte de uma terapia de combinação no tratamento de câncer são agentes de anticorpo monoclonal que alvejam alvos diferentes de ponto de verificação (*por exemplo*, herceptina) e agentes não citotóxicos (*por exemplo*, inibidores de tirosina-quinase).

[0544] Contudo, outras categorias de agentes anticâncer incluem, por exemplo: (i) um inibidor selecionado a partir de um inibidor de ALK, um inibidor de ATR, um agonista de A2A, um Inibidor de Reparo de Excisão de Base, um Inibidor de Tirosina Quinase de Bcr-Abl, um Inibidor Tirosina Quinase de Bruton, um Inibidor de CDC7, um Inibidor de CHK1, um Inibidor de Quinase Dependente de Ciclina, um Inibidor de DNA-PK, um Inibidor tanto de DNA-PK quanto de mTOR, um Inibidor de DNMT1, um Inibidor de DNMT1 mais 2-cloro-deoxiadenosina, um Inibidor de AC, um Inibidor de Trajetória de Sinalização tipo Porco-espinho (Hedgehog), um Inibidor de IDO, um Inibidor de JAK, um Inibidor de mTOR, um Inibidor de MEK, um Inibidor de MELK, um Inibidor de MTH1, um Inibidor de PARP, um Inibidor de Fosfoinositídio 3-Quinase, um Inibidor tanto de PARP1 quanto de DHODH, um Inibidor de Proteassoma, um Inibidor de Topoisomerase-II, um Inibidor de Tirosina Quinase, um Inibidor de VEGFR e um Inibidor de WEE1; (ii) um agonista de OX40, CD 137, CD40, GITR, CD27, HVEM,

TNFRSF25 ou ICOS; e (iii) uma citocina selecionada a partir de IL-12, IL-15, GM-CSF e G-CSF.

[0545] As proteínas da invenção também podem ser usadas como um adjunto para remoção cirúrgica da lesão primária.

[0546] A quantidade de proteína de ligação multiespecífica e agente terapêutico adicional e a temporização relativa de administração podem ser selecionados para alcançar um efeito terapêutico combinado desejado. Por exemplo, ao administrar uma terapia de combinação a um paciente que precisa de tal administração, os agentes terapêuticos na combinação, ou uma composição ou composições farmacêuticas que compreendem os agentes terapêuticos, podem ser administradas em qualquer ordem como, por exemplo, de modo sequencial, concorrente, juntos, simultaneamente e similares. Ademais, por exemplo, uma proteína de ligação multiespecífica pode ser administrada durante um tempo quando o agente (ou agentes) terapêutico adicional exerce seu efeito profilático ou terapêutico ou *vice-versa.*

V. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0547] A presente divulgação também apresenta composições farmacêuticas que contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma proteína descrita no presente documento. A composição pode ser formulada para uso em uma variedade de sistemas de distribuição de fármaco. Um ou mais carreadores ou excipientes fisiologicamente aceitáveis também podem ser incluídos na composição para formulação adequada. As formulações adequadas para uso na presente divulgação são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadélfia, Pa., 17ª ed., 1985. Para uma breve revisão de métodos para distribuição de fármaco, consultar, *por exemplo*, Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[0548] Num aspecto, a presente divulgação fornece uma formulação de

uma proteína, que contém um sítio de ligação a CD33 descrito no presente documento, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0549] Em certas modalidades, a composição farmacêutica inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo,* 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por*

exemplo, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, a formulação inclui uma proteína que inclui um sítio de ligação a antígeno com um domínio variável de cadeia pesada que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19, e um domínio variável de cadeia leve que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% (*por exemplo*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%) idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20.

[0550] A composição pode ser formulada para uso em uma variedade de sistemas de distribuição de fármaco. Um ou mais carreadores ou excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser incluídos na composição para formulação adequada. As formulações adequadas para uso na presente divulgação são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadélfia, Pa., 17ª ed., 1985. Para uma breve revisão de métodos para distribuição de fármaco, consultar, por exemplo, Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[0551] Por exemplo, esta presente divulgação poderia existir em uma formulação farmacêutica aquosa incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz da proteína em uma solução tamponada formando uma formulação. Os carreadores aquosos podem incluir água estéril para injeção (SWFI), água bacteriostática para injeção (BWFI), uma solução de pH tamponado (*por exemplo*, solução salina tamponada com fosfato), solução salina estéril, solução de Ringer ou solução de dextrose. Em certas modalidades, uma formulação aquosa é preparada incluindo a proteína divulgada no presente documento em uma solução de pH tamponado. O pH das preparações tipicamente será entre 3 e 11, mais preferencialmente, entre 5 e 9 ou entre 6 e 8, e com máxima preferência, entre 7 e 8, como 7 a 7,5. Faixas intermediárias aos pHs mencionados também são destinadas a serem parte desta divulgação. Por exemplo, as faixas de valores usando uma combinação de qualquer um dos valores mencionados acima como limites superior e/ou inferior são destinadas serem incluídas. Os exemplos de tampões que irão controlar o pH dentro desta faixa incluem acetato (*por exemplo*, acetato de sódio), succinato (como succinato de sódio), gluconato, histidina, citrato e outros tampões de ácido orgânico. Em certas modalidades, o sistema de tampão inclui mono-hidrato de ácido cítrico, citrato de sódio, di-hidrato de fosfato de dissódio e/ou hi-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio. Em certas modalidades, o sistema de tampão inclui cerca de 1,3 mg/ml de ácido cítrico (*por exemplo*, 1,305 mg/ml), cerca de 0,3 mg/ml de citrato de sódio (*por exemplo*, 0,305 mg/ml), cerca de 1,5 mg/ml de hi-hidrato de fosfato de dissódio (*por exemplo*, 1,53 mg/ml), cerca de 0,9 mg/ml de hi-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (*por exemplo*, 0,86) e cerca de 6,2 mg/ml de cloreto de sódio (*por exemplo*, 6,165 mg/ml). Em certas modalidades, o sistema de tampão inclui 1 a 1,5 mg/ml de ácido cítrico, 0,25 a 0,5 mg/ml de citrato de sódio, 1,25 a 1,75 mg/ml de hi-hidrato de fosfato de

dissódio, 0,7 a 1,1 mg/ml de hi-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio e 6,0 a 6,4 mg/ml de cloreto de sódio. O pH da formulação líquida pode ser definido por adição de um ácido e/ou base farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o ácido farmaceuticamente aceitável pode ser ácido clorídrico. Em certas modalidades, a base pode ser hidróxido de sódio.

[0552] Em algumas modalidades, a formulação inclui um carreador aquoso, que é farmaceuticamente aceitável (seguro e não tóxico para administração a um ser humano) e é útil para a preparação de uma formulação líquida. Os carreadores ilustrativos incluem água estéril para injeção (SWFI), água bacteriostática para injeção (BWFI), uma solução de pH tamponado (*por exemplo*, solução salina tamponada com fosfato), solução salina estéril, solução de Ringer ou solução de dextrose.

[0553] Um poliol, que atua como um tonificante e pode estabilizar o anticorpo, também pode ser incluído na formulação. O poliol é adicionado à formulação em uma quantidade que pode variar em relação à isotonicidade desejada da formulação. Em certas modalidades, a formulação aquosa pode ser isotônica. A quantidade de poliol adicionada pode também ser alterada em relação ao peso molecular do poliol. Por exemplo, uma quantidade inferior de um monossacarídeo (*por exemplo*, manitol) pode ser adicionada, em comparação com um dissacarídeo (como trealose). Em certas modalidades, o poliol que pode ser usado na formulação como um agente de tonicidade é o manitol. Em certas modalidades, a concentração de manitol pode ser cerca de 5 a cerca de 20 mg/ml. Em certas modalidades, a concentração de manitol pode ser cerca de 7,5 a 15 mg/ml. Em certas modalidades, a concentração de manitol pode ser cerca de 10 a 14 mg/ml. Em certas modalidades, a concentração de manitol pode ser cerca de 12 mg/ml. Em certas modalidades, o poliol sorbitol pode ser incluído na formulação.

[0554] Um detergente ou tensoativo também pode ser adicionado à formulação. Os detergentes exemplificativos incluem detergentes não iônicos como polissorbatos (*por exemplo*, polissorbatos 20, 80 etc.) ou poloxâmeros (*por exemplo*, poloxâmero 188). A quantidade de detergente adicionada é de modo que reduza a agregação do anticorpo formulado e/ou minimize a formação de particulados na formulação e/ou reduza a adsorção. Em certas modalidades, a formulação pode incluir um tensoativo que é um polissorbato. Em certas modalidades, a formulação pode conter o detergente polissorbato 80 ou Tween 80. Tween 80 é um termo usado para descrever polioxietileno (20) sorbitanmono-oleato (consultar, Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4ª ed., 1996). Em certas modalidades, a formulação pode conter entre cerca de 0,1 mg/ml e cerca de 10 mg/ml de polissorbato 80, ou entre cerca de 0,5 mg/ml e cerca de 5 mg/ml. Em certas modalidades, cerca de 0,1% de polissorbato 80 pode ser adicionado na formulação.

[0555] Em certas modalidades, a formulação líquida da divulgação pode ser preparada como uma solução de concentração de 10 mg/ml em combinação com um açúcar em níveis estabilizantes. Em certas modalidades, a formulação líquida pode ser preparada num carreador aquoso. Em certas modalidades, um estabilizante pode ser adicionado em uma quantidade não maior que aquela que pode resultar em uma viscosidade indesejável ou inadequada para administração intravenosa. Em certas modalidades, o açúcar pode consistir em dissacarídeos, por exemplo, sacarose. Em certas modalidades, a formulação líquida também pode incluir um ou mais de um agente de tamponamento, um tensoativo e um conservante, que é adicionado às formulações no presente documento para reduzir a ação bacteriana. A adição de um conservante pode, por exemplo, facilitar a produção de uma formulação de múltiplos usos (múltiplas doses).

[0556] Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece uma formulação com um período de armazenamento estendido incluindo a proteína da presente divulgação, em combinação com manitol, mono-hidrato de ácido cítrico, citrato de sódio, di-hidrato de fosfato de sódio, di-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80, água e hidróxido de sódio.

[0557] A desamidação é uma variante de produto comum de peptídeos e proteínas que pode ocorrer durante a fermentação, coleta/clarificação celular, purificação, substância de fármaco/armazenamento de produto de fármaco e durante a análise de amostra. A desamidação é a perda de NH3 de uma proteína que forma um intermediário de succinimida que pode ser submetido à hidrólise. O intermediário de succinimida resulta em uma diminuição de massa de 17 u do peptídeo parental. A hidrólise subsequente resulta num aumento de massa de 18 u. O isolamento do intermediário de succinimida é difícil devido à instabilidade sob condições aquosas. De tal modo, a desamidação é tipicamente detectável como aumento de massa de 1 u. A desamidação de uma asparagina resulta em ácido aspártico ou isoaspártico. Os parâmetros que afetam a taxa de desamidação incluem pH, temperatura, constante dielétrica de solvente, força iônica, sequência primária, conformação de polipeptídeo local e estrutura terciária. Os resíduos de aminoácido adjacentes a Asn na cadeia de peptídeos afetam as taxas de desamidação. Gly e Ser após um Asn em sequências de proteínas resulta em uma suscetibilidade superior à desamidação. Em certas modalidades, a formulação líquida da presente divulgação pode ser preservada sob condições de pH e umidade para prevenir a desaminação do produto de proteína.

[0558] Em algumas modalidades, a formulação é uma formulação liofilizada. Em certas modalidades, a formulação é seca por congelamento

(liofilizada) e contida em cerca de 12 a 60 ampolas. Em certas modalidades, a formulação é seca por congelamento e 45 mg da formulação seca por congelamento podem ser contidos em uma ampola. Em certas modalidades, cerca de 40 mg - cerca de 100 mg de formulação seca por congelamento estão contidos em uma ampola. Em certas modalidades, a formulação seca por congelamento de 12, 27 ou 45 ampolas são combinadas para obter uma dose terapêutica da proteína na formulação de fármaco intravenosa. A formulação pode ser uma formulação líquida. Em algumas modalidades, uma formulação líquida é armazenada como cerca de 250 mg/ampola a cerca de 1000 mg/ampola. Em certas modalidades, a formulação líquida é armazenada como cerca de 600 mg/ampola. Em certas modalidades, a formulação líquida é armazenada como cerca de 250 mg/ampola.

[0559] Em algumas modalidades, a formulação liofilizada inclui as proteínas descritas no presente documento e um lioprotetor. O lioprotetor pode ser açúcar, *por exemplo*, dissacarídeos. Em certas modalidades, o lioprotetor pode ser sacarose ou maltose. A formulação liofilizada também pode incluir um ou mais dentre um agente de tamponamento, um tensoativo, um agente de volume e/ou um conservante. A quantidade de sacarose ou maltose úteis para estabilização do produto de fármaco liofilizado pode ser em uma razão de peso de pelo menos 1:2 de proteína para sacarose ou maltose. Em certas modalidades, a razão de peso de proteína para sacarose ou maltose pode ser de 1:2 a 1:5.

[0560] Em certas modalidades, o pH da formulação, antes da liofilização, pode ser definido pela adição dum ácido e/ou base farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o ácido farmaceuticamente aceitável pode ser ácido clorídrico. Em certas modalidades, a base farmaceuticamente aceitável pode ser hidróxido de sódio. Antes da liofilização, o pH da solução contendo a

proteína da presente divulgação pode ser ajustado entre 6 a 8. Em certas modalidades, a faixa de pH para o produto de fármaco liofilizado pode ser de 7 a 8.

[0561] Em certas modalidades, um “agente de volume” pode ser adicionado. Um “agente de volume” é um composto que adiciona massa a uma mistura liofilizada e contribui à estrutura física do bolo liofilizado (por exemplo, facilita a produção dum bolo liofilizado essencialmente uniforme que mantém uma estrutura de poro aberto). Os agentes de volume ilustrativos incluem manitol, glicina, polietileno glicol e sorbitol. As formulações liofilizadas da presente invenção podem conter tais agentes de volume.

[0562] Em certas modalidades, o produto de proteína liofilizado é constituído com um carreador aquoso. O carreador aquoso de interesse no presente documento é um que é farmaceuticamente aceitável (por exemplo, seguro e não tóxico para administração a um ser humano) e é útil para a preparação de uma formulação líquida após a liofilização. Os diluentes ilustrativos incluem água estéril para injeção (SWFI), água bacteriostática para injeção (BWFI), uma solução de pH tamponado (*por exemplo*, solução salina tamponada com fosfato), solução salina estéril, solução de Ringer ou solução de dextrose. Em certas modalidades, o produto de fármaco liofilizado da atual divulgação é reconstituído com Água Estéril para Injeção, USP (SWFI) ou 0,9% de Injeção de Cloreto de Sódio, USP. Durante a reconstituição, o pó liofilizado se dissolve em uma solução. Em certas modalidades, o produto de proteína liofilizado da presente divulgação é constituído a cerca de 4,5 ml de água para injeção e diluído com 0,9% de solução salina (solução de cloreto de sódio).

[0563] Estas composições proteicas podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas até a esterilização. As soluções aquosas resultantes podem ser embaladas para uso como estão, ou

liofilizadas, em que a preparação liofilizada é combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. As composições resultantes na forma sólida podem ser embaladas em múltiplas unidades de dose única, cada uma contendo uma quantidade fixa do agente ou agentes mencionados acima. A composição na forma sólida também pode ser embalada num recipiente para uma quantidade flexível.

[0564] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados a fim de obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composição e modo de administração, sem que seja tóxico ao paciente.

[0565] A dose específica pode ser uma dose uniforme para cada paciente, por exemplo, 50 a 5000 mg de proteína. Alternativamente, a dose de um paciente pode ser adaptada ao peso corporal ou área de superfície aproximados do paciente. Outros fatores na determinação da dosagem adequada podem incluir a doença ou afecção a ser tratada ou prevenida, a gravidade da doença, a via de administração e a idade, o sexo e condição médica do paciente. O refinamento adicional dos cálculos necessários para determinar a dosagem adequada para tratamento é realizado de modo rotineiro por aqueles versados na técnica, especialmente à vista das informações de dosagem e ensaios divulgados no presente documento. A dosagem também pode ser determinada através do use de ensaios conhecidos para determinar dosagens usadas em conjunto com dados de resposta à dose adequados. A dosagem de um paciente individual pode ser ajustada à medida em que o progresso da doença é monitorado. Os níveis de sangue do construto ou complexo alvejável num paciente podem ser medidos para ver se a dosagem precisa ser ajustada para alcançar ou manter uma concentração eficaz. A farmacogenômica pode ser

usada para determinar quais construtos e/ou complexos alvejáveis, e dosagens dos mesmos, são mais propensos a serem eficazes para um dado indivíduo (Schmitz *et al*., *Clinica*. *Chimica. Acta.* 308: 43-53, 2001; Steimer *et al.*, *Clinica. Chimica. Acta.* 308: 33:-41, 2001).

[0566] Em geral, as dosagens baseadas em peso corporal são de cerca de 0,01 μg a cerca de 100 mg por kg de peso corporal, tal como cerca de 0,01 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 100 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 50 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 10 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 1 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,01 μg a cerca de 0,1 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 100 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 10 μg/kg de peso corporal, cerca de 0,1 μg a cerca de 1 μg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 100 μg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 50 μg/kg de peso corporal, cerca de 1 μg a cerca de 10 μg/kg de peso corporal, cerca de 10 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 10/ μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 μg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 μg a cerca de 100 μg/kg de peso corporal, cerca de 10 μg a cerca de 50 μg/kg de peso corporal, cerca de 50 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 50μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 50 μg a

cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 50 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 50 μg a cerca de 100 μg/kg de peso corporal, cerca de 100 μg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 100 μg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 100 μg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 100 μg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 1 mg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, cerca de 50 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, As doses podem ser administradas uma vez ou mais vezes por dia, por semana, por mês ou por ano, ou até mesmo uma vez a cada 2 a 20 anos. As pessoas de habilidade comum na técnica podem estimar facilmente as taxas de repetição para dosagem com base em concentrações e tempos de residência medidos do construto ou complexo alvejável em fluidos ou tecidos corporais. A administração da presente invenção pode ser intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea, intrapleural, intratecal, intracavitária, por perfusão através de um cateter ou por injeção intralesional direta. Esta pode ser administrada uma vez ou mais vezes diariamente, uma vez ou mais vezes semanalmente, uma vez ou mais vezes mensalmente e uma vez ou mais vezes anualmente.

[0567] A descrição acima descreve múltiplos aspectos e modalidades da invenção. O pedido de patente contempla especificamente todas as combinações e permutações dos aspectos e modalidades.

[0568] Ao longo da descrição, onde as composições são descritas como tendo, incluindo, ou compreendendo componentes específicos, ou onde os processos e métodos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas específicas, é contemplado que, adicionalmente, haja composições da presente invenção que consistem essencialmente nos, ou consistem nos

componentes mencionados, e que haja processos e métodos de acordo com a presente invenção que consistem essencialmente nas, ou consistem nas etapas de processamento mencionadas.

[0569] No pedido, em que diz-se que um elemento ou componente está incluído e/ou selecionado de uma lista de elementos ou componentes citados, deve ser entendido que o elemento ou componente pode ser qualquer um dos elementos ou componentes citados, ou o elemento ou componente pode ser selecionado de um grupo que consiste em dois ou mais dos elementos ou componentes citados.

[0570] Além disso, deve ser entendido que os elementos e/ou características de uma composição ou um método descrito no presente documento podem ser combinados em uma variedade de maneiras sem que se desvie do escopo e essência da presente invenção, seja explícito ou implícito no presente documento. Por exemplo, quando é feita referência a um composto específico, esse composto pode ser usado em várias modalidades de composições da presente invenção e/ou em métodos da presente invenção, exceto onde entendido em contrário a partir do contexto Em outras palavras, dentro deste pedido, as modalidades foram descritas e representadas de uma forma que permite que um pedido claro e conciso seja escrito e desenhado, porém pretende-se e será entendido que as modalidades podem ser combinadas ou separadas de várias maneiras sem que se afaste do presentes ensinamentos e invenção (ou invenções). Por exemplo, será entendido que todas as características descritas e representadas no presente documento podem ser aplicáveis a todos os aspectos da invenção (ou invenções) descrita e representada no presente documento.

[0571] Deve ser entendido que a expressão "pelo menos um dentre" inclui individualmente cada um dos objetos citados após a expressão e as várias

combinações de dois ou mais dos objetos citados, exceto onde entendido em contrário a partir do contexto e uso. A expressão “e/ou” em conjunto com três ou mais objetos citados deve ser entendida como tendo o mesmo significado, exceto onde entendido em contrário a partir do contexto.

[0572] O uso do termo "incluem", "inclui", "incluindo", "têm", "tem", "tendo", "contêm", "contém" ou "contendo", incluindo equivalentes gramaticais dos mesmos, deve ser entendido geralmente como aberto e não limitativo, por exemplo, não excluindo elementos ou etapas adicionais não citados, exceto onde especificamente apresentado ou entendido em contrário a partir do contexto.

[0573] Quando o uso do termo "cerca de" é anterior a um valor quantitativo, a presente invenção também inclui o próprio valor quantitativo específico, exceto onde especificamente indicado em contrário. Como usado no presente documento, o termo "cerca de" se refere a uma variação de ± 10% do valor nominal, exceto onde indicado ou inferido em contrário.

[0574] Deve ser entendido que a ordem das etapas ou a ordem para realizar certas ações é imaterial, desde que a presente invenção permaneça operável. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser realizadas simultaneamente.

[0575] O uso de quaisquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa no presente documento, por exemplo, "tal como” ou “incluindo”, destina-se apenas a ilustrar melhor a presente invenção e não representa uma limitação na essência da invenção, exceto onde reivindicado. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial para a prática da presente invenção.

EXEMPLOS

[0576] Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos e não se destinam de forma alguma a limitar o escopo ou conteúdo da invenção.

EXEMPLO 1. CINÉTICA E AFINIDADE DE LIGAÇÃO A DIFERENTES VARIANTES DE CD33.

[0577] A cinética e a afinidade de uma série de fragmentos Fab de anticorpos anti-CD33 com diferentes variantes de CD33 (ECD de CD33 humano, ECD de CD33 cino, domínio V de CD33 humano, domínio C ou CD33 humano e SNPs de CD33 selecionados) foram avaliadas por ressonância plasmônica de superfície usando instrumento Biacore 8K (GE Healthcare). O anticorpo anti-Fab foi imobilizado num chip CM5 usando química de acoplamento de amina padrão. Os FABs de CD33 foram capturados no chip anti-Fab em uma densidade de ~100 RU. Soluções contendo diferentes concentrações de CD33 monomérico solúvel ou seus domínios foram injetadas nos FABs capturados e superfícies de controle em 30 µl/min a 37°C. As superfícies foram regeneradas entre ciclos por injeção rápida de glicina 10 mM, pH 1,8. Para se obter constantes de taxa de cinética, os dados de referência dupla foram adaptados a um modelo de interação de 1:1 usando o software Biacore 8K Evaluation (GE Healthcare). A constante de ligação de equilíbrio K_D foi determinada pela razão das constantes de taxa de ligação k_d/k_a.

Análise de Cinética e Afinidade Baseada em Plataforma Octet

[0578] As medições de afinidade ForteBio foram realizadas num Octet HTX geralmente conforme descrito em Estep *et al*, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270-278 (2013)). Brevemente, as medições de afinidade de ForteBio foram realizadas através do carregamento de IgGs on-line para sensores de AHC. Os sensores foram equilibrados offline em tampão de ensaio por 30 min e, então, monitorados online por 60 segundos para estabelecimento de linha de base. Os

sensores com IgGs carregadas foram expostos a antígeno 100 nM por 3 minutos, e posteriormente, foram transferidos para tampão de ensaio por 3 min para medição de taxa de dissociação. Todas as cinéticas foram analisadas com o uso de modelo de ligação 1:1. Os resultados são mostrados na Tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros cinéticos de CD33 humano que se liga a anticorpos IgG medidos por BLI.

Nome ADI de IgG	**K_D (M)**	**k_{on} (1/M/s)**	**k_{off} (1/s)**
ADI-10154	3,70E-09	2,46E+05	8,97E-04
ADI-10155	5,30E-09	2,29E+05	1,21E-03
ADI-10157	4,20E-09	7,99E+04	3,36E-04
ADI-10158	2,60E-09	5,86E+05	1,55E-03
ADI-10159	5,80E-10	3,48E+05	2,00E-04
ADI-10160	5,10E-09	6,38E+05	3,25E-03
ADI-10161	3,70E-09	5,87E+05	2,17E-03
ADI-10163	6,80E-09	6,65E+05	4,53E-03
ADI-10164	4,30E-09	3,44E+05	1,48E-03
ADI-10165	4,00E-09	7,79E+05	3,11E-03
ADI-10167	3,90E-09	1,00E+06	3,93E-03
ADI-10168	1,00E-08	4,76E+05	4,78E-03
ADI-10173	9,70E-09	3,24E+05	3,14E-03
ADI-10177	3,60E-09	6,01E+05	2,14E-03
ADI-11776	2,94E-10	6,79E+05	2,00E-04
ADI-11801	4,57E-10	4,38E+05	2,00E-04

Nome ADI de IgG	K_D (M)	k_{on} (1/M/s)	k_{off} (1/s)
ADI-11802	4,53E-10	4,41E+05	2,00E-04
ADI-11807	3,07E-10	6,51E+05	2,00E-04
ADI-11809	3,13E-10	6,38E+05	2,00E-04
ADI-11812	1,91E-09	1,66E+05	3,15E-04
ADI-11815	1,44E-09	1,59E+05	2,29E-04
ADI-11819	2,43E-10	8,24E+05	2,00E-04
ADI-11825	5,40E-10	6,96E+05	3,76E-04
ADI-11826	3,93E-10	6,19E+05	2,43E-04
ADI-11828	8,10E-10	6,58E+05	5,33E-04
ADI-11830	1,20E-09	7,70E+05	9,23E-04
ADI-11835	2,81E-10	8,44E+05	2,37E-04
ADI-11839	2,45E-09	7,04E+05	1,72E-03
Lintuzumabe	2,21E-09	4,31E+05	9,52E-04

EXEMPLO 2. ANTICORPOS CD33 SE LIGAM A CD33 HUMANO COM ALTA AFINIDADE E REAGEM DE FORMA CRUZADA COM CD33 CINO.

[0579] Apesar da alta homologia entre CD33 humano e cino (87% no ECD), a maioria dos anticorpos anti-CD33 comercialmente disponíveis, *por exemplo,* lintuzumabe, mylotarg, etc. é desprovida de reatividade cruzada com CD33 cino. A Figura 2 mostra o alinhamento de CD33 humano de comprimento total e cino destacando as diferenças na sequência primária no domínio ECD.

[0580] A afinidade de 29 fragmentos Fab que se ligam a ECD de CD33 humano e cino foi analisada por análise Biacore. Oito dos 29 anticorpos mostram reatividade cruzada com CD33 cino. Os parâmetros cinéticos de ligação são

fornecidos na Tabela 12. Os dados são comparados com lintuzumabe. Vários anticorpos mostram afinidades >100 vezes maiores que lintuzumabe.

[0581] A ligação dos fragmentos Fab de anticorpos monoclonais CD33 ao domínio extracelular de CD33 humano (ECD) foi medida por Biacore a 37 ^{o}C. O perfil Biacore de ADI-10159 é mostrado na Figura 3A; o perfil Biacore de ADI-10177 é mostrado na Figura 3B; o perfil Biacore de ADI-11776 é mostrado na Figura 3C; o perfil Biacore de ADI-11801 na Figura 3D; o perfil Biacore de ADI-11807 é mostrado na Figura 3E; o perfil Biacore de ADI-11809 é mostrado na Figura 3F; o perfil Biacore de ADI-11815 é mostrado na Figura 3G; o perfil Biacore de ADI-11819 FIG. 3H; o perfil Biacore de ADI-11830 é mostrado na Figura 3I; o perfil Biacore de ADI-11835 é mostrado na Figura 3J; e o perfil Biacore do fragmento Fab de Lintuzumabe é mostrado na Figura 3K.

[0582] A ligação dos fragmentos Fab de anticorpos monoclonais CD33 ao ECD de CD33 cino foi medida por Biacore a 37 ^{o}C. O perfil Biacore de ADI-10159 é mostrado na Figura 4A; o perfil Biacore de ADI-10177 na Figura 4B; o perfil Biacore de ADI-11776 é mostrado na Figura 4C; o perfil Biacore de ADI11807 é mostrado na Figura 4D; o perfil Biacore de ADI-11809 é mostrado na Figura 4E; o perfil Biacore de ADI-11819 é mostrado na Figura 4F; o perfil Biacore de ADI-11830 é mostrado na Figura 4G; e o perfil Biacore de ADI-11835 é mostrado na Figura 4H.

[0583] A ligação dos fragmentos Fab de anticorpos monoclonais CD33 ao domínio V e ao domínio C de CD33 humano foi medida por Biacore a 37 ^{o}C. As Figuras 5A-5J representam a ligação ao domínio V; os painéis K-T representam a ligação ao domínio C. Ambas as Figuras 5A e 5K são perfis Biacore de ADI-10159; ambas as Figuras 5B e 5L são perfis Biacore de ADI-10177; ambas as Figuras 5C e 5M são perfis Biacore de ADI-11776; ambas as Figuras 5D e 5N são perfis Biacore de ADI-11801; ambas as Figuras 5E e 5O são perfis Biacore de ADI-11807; ambas

as Figuras 5F e 5P são perfis Biacore de ADI-11809; ambas as Figuras 5G e 5Q são perfis Biacore de ADI-11815; ambas as Figuras 5H e 5R são perfis Biacore de ADI-11819; ambas as Figuras 5I e 5S são perfis Biacore de ADI-11830; e as Figuras 5J e 5T são perfis Biacore de ADI-11835.

Tabela 12. Os parâmetros cinéticos de ECD de CD33 humano e ECD de CD33 cino que se ligam a Fabs medidos por SPR a 37 °C. Nenhuma ligação é definida como ausência de sinal na concentração mais alta de 100 nM.

Anticorpo	**CD33 Humano**			**CD33 Cino**		
	k_a **(1/Ms)**	k_d **(1/s)**	K_D **(nM)**	k_a **(1/Ms)**	k_d **(1/s)**	K_D **(nM)**
ADI-10159	4,29e5	1,95e-3	4,53	5,28e5	4,36e-2	74,9
ADI-10177	5,58e5	6,36e-3	11,4	3,53e5	7,54e-3	21,4
ADI-11776	1,6e6	1,24e-3	0,78	2,62e6	4,72e-3	1,81
ADI-11807	1,14e6	3,32e-4	0,29	9,98e5	1,51e-4	0,15
ADI-11809	1,02e6	1,23e-6	0,0012	1,06e6	1,26e-4	0,118
ADI-11819	2,84e6	5,65e-5	0,02	3,82e6	1,90e-2	4,96
ADI-11830	1,99e6	5,47e-3	2,75	1,34e6	3,64e-2	27,8
ADI-11835	2,6e6	1,43e-3	0,53	2,76e6	1,89e-2	6,86
ADI-11815	3,39e5	7,91e-5	0,23	Sem ligação		
ADI-11801	7,56e5	4,17e-4	0,55	Sem ligação		
ADI-10152	2,46e5	9,14e-3	37,2	Sem ligação		
ADI-10154	1,92e5	8,33e-3	43,4	Sem ligação		
ADI-10155	1,70e5	6,85e-3	40,2	Sem ligação		
ADI-10157	2,82e6	7,60e-3	2,69	Sem ligação		

Anticorpo	CD33 Humano			CD33 Cino		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10158	4,75e5	1,49e-2	3,14	Sem ligação		
ADI-10160	6,37e5	2,69e-2	42,2	Sem ligação		
ADI-10161	5,74e5	1,18e-2	20,6	Sem ligação		
ADI-10163	5,15e5	2,75e-2	53,5	Sem ligação		
ADI-10164	3,19e5	1,01e-2	31,5	Sem ligação		
ADI-10165	5,91e5	1,88e-2	31,8	Sem ligação		
ADI-10167	1,25e6	3,07e-2	24,4	Sem ligação		
ADI-10168	3,75e5	1,75e-2	46,6	Sem ligação		
ADI-10173	2,12e5	1,25e-2	58,8	Sem ligação		
ADI-11802	4,9e5	1,54e-3	3,14	Sem ligação		
ADI-11812	3,96e5	4,86e-4	1,23	Sem ligação		
ADI-11825	2,13e6	3,8e-3	1,78	Sem ligação		
ADI-11826	1,76e6	4,63e-3	2,63	Sem ligação		
ADI-11828	1,32e6	3,51e-3	2,67	1,03e6	5,48e-2	53,5
ADI-11839	8,74e5	1,62e-2	18,6	Sem ligação		
Lintuzumabe	7,35e5	1,22e-2	16,7	Sem ligação		

Mapeamento de interface de ligação a domínios individuais de CD33

[0584] A interface de ligação entre o fragmento Fab de cada anticorpo CD33 a CD33 foi mapeada. As Figuras 5A-5T mostram a ligação de fragmentos Fab de anticorpos CD33 diferentes a domínios individuais de CD33 humano (domínio V

e domínio C). Nenhuma ligação ao domínio C foi observada para qualquer anticorpo testado. ADI-11815 não se liga ao domínio V ou C, sugerindo que o mesmo exige um epítopo conformacional exclusivo.

[0585] A Tabela 13 mostra uma comparação entre a cinética de ligação a ECD completo de CD33 humano e um domínio V. ADI-10159, ADI-11176, ADI-11807, ADI-11830, ADI-11835, ADI-11801, ADI-10155, ADI-11802, ADI-11825, ADI-11826, ADI-11828 e ADI-11839 mostram cinética similar sugerindo que o epítopo para estes anticorpos estão localizados inteiramente no domínio V. A ligação reduzida ao domínio V é observada para ADI-10177, ADI-11809 ADI-11819, ADI-10157, ADI-10158 e ADI-10164, sugerindo que estes anticorpos se ligam a um epítopo conformacional, parcialmente localizado no domínio V.

[0586] A cinética de ligação ao domínio C de CD33 humano foi também medida com ADI-10152, ADI-10154, ADI-10155, ADI-10157, ADI-10158, ADI-10160, ADI-10161, ADI-10163, ADI-10164, ADI-10165, ADI-10167, ADI-10168, ADI-10173, ADI-11802, ADI-11812, ADI-11825, ADI-11826, ADI-11828 e ADI-11839. Nenhum destes anticorpos se ligou ao domínio C de CD33 humano.

Tabela 13. Análise Biacore de ligação de FABs a ECD de comprimento total recombinante e domínio V de CD33 humano realizada a 37 °C. O asterisco indica os anticorpos que se ligam a um epítopo conformacional parcialmente localizado no domínio V.

Anticorpo	**Domínio V de CD33 Humano**			**CD33 Humano**		
	k_a (1/Ms)	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**	**k_a (1/Ms)**	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**
ADI-10159	9,05e5	5,0e-3	5,56	4,29e5	1,95e-3	4,53
ADI-10177*	1,56e6	8,57e-2	54,8	5,58e5	6,36e-3	11,4
ADI-11776	4,52e6	1,43e-2	0,33	1,6e6	1,24e-3	0,78

Anticorpo	Domínio V de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-11807	3,07e6	8,47e-4	0,28	1,14e6	3,32e-4	0,29
ADI-11809*	2,6e6	7,69e-4	0,3	1,02e6	1,23e-6	0,0012
ADI-11819	6,75e6	9,16e-4	0,14	2,84e6	5,65e-5	0,02
ADI-11830	6,67e6	2,99e-2	4,5	1,99e6	5,47e-3	2,75
ADI-11835	7,6e6	8,68e-3	1,14	2,6e6	1,43e-3	0,53
ADI-11815	Sem ligação			3,39e5	7,91e-5	0,23
ADI-11801	1,8e6	1,25e-3	0,69	7,56e5	4,17e-4	0,55
ADI-10152	4,88e5	4,09e-2	100	2,46e5	9,14e-3	37,2
ADI-10154	1,52e6	3,35e-1	220	1,92e5	8,33e-3	43,4
ADI-10155	5,48e5	4,67e-2	85,2	1,70e5	6,85e-3	40,2
ADI-10157*	1,12e5	1,51e-2	134	2,82e6	7,60e-3	2,69
ADI-10158*	1,04e6	1,33e-1	127	4,75e5	1,49e-2	3,14
ADI-10160	1,59e6	3,27e-1	206	6,37e5	2,69e-2	42,2
ADI-10161	1,29e6	1,24e-1	95,8	5,74e5	1,18e-2	20,6
ADI-10163	Sem ligação			5,15e5	2,75e-2	53,5
ADI-10164	1,29e6	3,7e-1	286	3,19e5	1,01e-2	31,5
ADI-10165	Sem ligação			5,91e5	1,88e-2	31,8
ADI-10167	Sem ligação			1,25e6	3,07e-2	24,4
ADI-10168	Sem ligação			3,75e5	1,75e-2	46,6

Anticorpo	Domínio V de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10173	Sem ligação			2,12e5	1,25e-2	58,8
ADI-11802	1,34e6	4,35e-3	3,2	4,9e5	1,54e-3	3,14
ADI-11812	Sem ligação			3,96e5	4,86e-4	1,23
ADI-11825	4,93e6	1,95e-2	3,95	2,13e6	3,8e-3	1,78
ADI-11826	5,12e6	2,25e-3	4,38	1,76e6	4,63e-3	2,63
ADI-11828	3,37e6	2,13e-2	6,3	1,32e6	3,51e-3	2,67
ADI-11839	9,19e6	4,1e-1	44,6	8,74e5	1,62e-2	18,6

Anticorpos reconhecem CD33 independentemente de seu estado de glicosilação.

[0587] A capacidade de os anticorpos anti-CD33 reconhecerem CD33 glicosilado foi analisada. A Tabela 14 mostra que os anticorpos reconhecem o domínio V independentemente de seu estado de glicosilação. O CD33 humano é fortemente glicosilado com 2 sítios de glicosilação localizados no domínio V. As diferenças no nível de glicosilação de CD33 em células diferentes foram relatadas na literatura. A glicosilação pode interromper potencialmente a ligação ao alvo. Em algumas amostras, o domínio V foi desglicosilado por PNGase antes do teste. O estado de desglicosilação foi confirmado por uma mudança em SDS-PAGE e MS. Todos os anticorpos testados na Tabela 14 se ligaram ao CD33 V desglicosilado de modo similar à versão completamente glicosilada exceto por ADI-10163, ADI-10165, ADI-10167 e ADI-10173.

Tabela 14. Análise Biacore de ligação de FABs ao domínio V completamente glicosilado vs desglicosilado realizada a 37 ^{o}C.

Anticorpo	Domínio V desglicosilado			Domínio V		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10159	9,78e5	1,2e-2	12,3	9,05e5	5,0e-3	5,56
ADI-10177	1,88e6	7,01e-2	38,2	1,56e6	8,57e-2	54,8
ADI-11776	4,85e6	1,36e-3	0,28	4,52e6	1,43e-2	0,33
ADI-11807	3,9e6	7,45e-4	0,19	3,07e6	8,47e-4	0,28
ADI-11809	3,4e6	7,11e-4	0,21	2,6e6	7,69e-4	0,3
ADI-11819	9,15e6	1,03e-3	0,11	6,75e6	9,16e-4	0,14
ADI-11830	6,8e6	2,69e-2	3,95	6,67e6	2,99e-2	4,5
ADI-11835	7,94e6	7,79e-3	0,98	7,6e6	8,68e-3	1,14
ADI-11801	2,1e6	1,15e-3	0,55	1,8e6	1,25e-3	0,69
ADI-10152	1,05e5	7,7e-2	76,8	4,88e5	4,09e-2	100
ADI-10154	3,13e5	6,55e-2	209	1,52e6	3,35e-1	220
ADI-10155	1,25e6	1,32e-1	105	5,48e5	4,67e-2	85,2
ADI-10157	4,11e5	2,61e-2	63,8	1,12e5	1,51e-2	134
ADI-10158	2,63e6	2,31e-1	88,1	1,04e6	1,33e-1	127
ADI-10160	1,7e6	2,25e-1	133	1,59e6	3,27e-1	206
ADI-10161	2,29e6	1,96e-1	85,6	1,29e6	1,24e-1	95,8
ADI-10163	1,68e6	2,56e-1	152	Sem ligação		
ADI-10164	8,11e5	1,16e-1	143	1,29e6	3,7e-1	286
ADI-10165	1,3e6	2,03e-1	156	Sem ligação		

Anticorpo	Domínio V desglicosilado			Domínio V		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10167	1,66e6	1,28e-1	77,8	Sem ligação		
ADI-10168	Sem ligação			Sem ligação		
ADI-10173	6,74e5	1,31e-1	200	Sem ligação		
ADI-11802	1,57e6	4,17e-3	2,65	1,34e6	4,35e-3	3,2
ADI-11812	Sem ligação			Sem ligação		
ADI-11825	5,78e6	1,8e-2	3,11	4,93e6	1,95e-2	3,95
ADI-11826	5,37e6	1,98e-2	3,69	5,12e6	2,25e-3	4,38
ADI-11828	3,588e6	1,89e-2	4,87	3,37e6	2,13e-2	6,3
ADI-11839	1,65e6	1,16e-1	70,3	9,19e6	4,1e-1	44,6

Anticorpos CD33 se ligam ao SNP R69G de CD33.

[0588] A capacidade de os anticorpos anti-CD33 reconhecerem a mutação R69G em CD33 foi analisada. Embora vários SNPs tenham sido descritos para CD33, R69G é particularmente prominente, ocorrendo em 39 a 42% da população. A Tabela 15 mostra a ligação de anticorpos a CD33 humano contendo a mutação R69G.

Tabela 15. Análise Biacore de ligação de FABs a R69G de CD33.

Anticorpo	R69G de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10159	4,26e5	2,43e-3	5,68	4,29e5	1,95e-3	4,53
ADI-10177	2,3e5	2,01e-3	87,4	5,58e5	6,36e-3	11,4
ADI-11776	1,98e6	4,26e-4	0,22	1,6e6	1,24e-3	0,78

Anticorpo	R69G de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-11807	5,97e5	2,59e-4	0,43	1,14e6	3,32e-4	0,29
ADI-11809	8,15e5	1,79e-4	0,22	1,02e6	1,23e-6	0,0012
ADI-11819	2,78e6	2,44e-4	0,09	2,84e6	5,65e-5	0,02
ADI-11830	2,27e6	6,63e-3	2,94	1,99e6	5,47e-3	2,75
ADI-11835	3,07e6	2,05e-3	0,67	2,6e6	1,43e-3	0,53
ADI-11815	3,00e5	1,3e-3	4,34	3,39e5	7,91e-5	0,23
ADI-11801	Sem ligação			7,56e5	4,17e-4	0,55
ADI-10152	2,88e5	2,18e-2	75,8	2,46e5	9,14e-3	37,2
ADI-10154	1,53e5	2,83e-2	186	1,92e5	8,33e-3	43,4
ADI-10155	2,33e5	1,05e-2	45,0	1,70e5	6,85e-3	40,2
ADI-10157	1,56e6	2,87e-2	17,8	2,82e6	7,60e-3	2,69
ADI-10158	5,30e5	3,31e-2	62,3	4,75e5	1,49e-2	3,14
ADI-10160	8,36e5	5,33e-2	63,7	6,37e5	2,69e-2	42,2
ADI-10161	6,29e5	3,07e-2	48,9	5,74e5	1,18e-2	20,6
ADI-10163	5,59e5	5,9e-2	106	5,15e5	2,75e-2	53,5
ADI-10164	3,08e5	3,5e-2	113	3,19e5	1,01e-2	31,5
ADI-10165	6,9e5	5,02e-2	72,7	5,91e5	1,88e-2	31,8
ADI-10167	1,22e6	8,74e-2	71,6	1,25e6	3,07e-2	24,4
ADI-10168	4,85e5	3,07e-2	63,5	3,75e5	1,75e-2	46,6

Anticorpo	R69G de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10173	Sem ligação			2,12e5	1,25e-2	58,8
ADI-11802	Sem ligação			4,9e5	1,54e-3	3,14
ADI-11812	3,38e5	2,28e-3	6,74	3,96e5	4,86e-4	1,23
ADI-11825	1,86e6	6,95e-3	3,74	2,13e6	3,8e-3	1,78
ADI-11826	1,89e6	7,23e-3	3,83	1,76e6	4,63e-3	2,63
ADI-11828	1,16e6	7,00e-3	6,03	1,32e6	3,51e-3	2,67
ADI-11839	Sem ligação			8,74e5	1,62e-2	18,6

Anticorpos CD33 se ligam ao SNP S128N de cd33

[0589] A capacidade de os anticorpos anti-CD33 reconhecerem a mutação S128N em CD33 foi analisada. A Tabela 16 mostra a ligação de anticorpos a CD33 humano contendo a mutação S128N. A afinidade de ligação de ADI-10152, ADI-10154, ADI-10157, ADI-10158, ADI-10163, ADI-10164, ADI-10165, ADI-10167, ADI-10168 e ADI-10173 a CD33 humano foi comprometida pelo SNP S128N.

Tabela 16. Análise Biacore de ligação de FABs a S128N de CD33.

Anticorpo	S128N de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10152	2,74e5	3,39e-2	124	2,46e5	9,14e-3	37,2
ADI-10154	1,93e5	5,39e-2	279	1,92e5	8,33e-3	43,4
ADI-10155	1,87e5	1,59e-2	85	1,70e5	6,85e-3	40,2
ADI-10157	5,65e4	9,24e-3	163	2,82e6	7,60e-3	2,69
ADI-10158	5,73e5	4,17e-2	72,8	4,75e5	1,49e-2	3,14

Anticorpo	S128N de CD33 Humano			CD33 Humano		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
ADI-10160	7,86e5	6,73e-2	85,7	6,37e5	2,69e-2	42,2
ADI-10161	6,05e5	3,85e-2	63,6	5,74e5	1,18e-2	20,6
ADI-10163	5,07e5	7,48e-2	147	5,15e5	2,75e-2	53,5
ADI-10164	1,93e5	5,39e-2	279	3,19e5	1,01e-2	31,5
ADI-10165	6,41e5	5,82e-2	90,7	5,91e5	1,88e-2	31,8
ADI-10167	1,28e6	1,27e-1	98,6	1,25e6	3,07e-2	24,4
ADI-10168	4,04e5	4,69e-2	116	3,75e5	1,75e-2	46,6
ADI-10173	1,83e5	3,42e-2	187	2,12e5	1,25e-2	58,8
ADI-11802	6,62e5	5,90e-4	0,809	4,9e5	1,54e-3	3,14
ADI-11812	5,56e5	1,12e-3	2,01	3,96e5	4,86e-4	1,23
ADI-11825	2,10e6	6,49e-3	3,09	2,13e6	3,8e-3	1,78
ADI-11826	2,17e6	5,74e-3	2,65	1,76e6	4,63e-3	2,63
ADI-11828	1,37e6	7,42e-3	5,41	1,32e6	3,51e-3	2,67
ADI-11839	9,63e5	2,84e-2	29,5	8,74e5	1,62e-2	18,6

***ADI-11815* reconhece um epítopo conformacional exclusivo.**

[0590] O epítopo de ligação do domínio de ligação a CD33 de ADI-11815 foi analisado. A Figura 6 e a Tabela 17 demonstram que ADI-11815 tem um epítopo conformacional exclusivo. Este anticorpo se liga ao ECD de comprimento total de CD33 humano, porém não aos domínios individuais e não bloqueia de forma cruzada lintuzumabe.

Tabela 17. Parâmetros cinéticos de Fab ADI-11815 que se liga a domínios

diferentes e R69G de SNP de CD33 humano.

	hCD33			Domínio V			Domínio C			SNP de R69G de hCD33			Bloqueio cruzado com lintuzumabe
	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	
ADI-11815	3,39eS	7,91e-5	0,23	Sem ligação			Sem ligação			3,00eS	1,3e-3	4,34	Não

ADI-11801 ***se liga a um epítopo exclusivo que inclui R69.***

[0591] O epítopo de ligação de domínio de ligação a CD33 incluindo ADI-11815 foi analisado. A Figura 7 e a Tabela 18 demonstram o epítopo em CD33 que ADI-11801 reconhece. Seu ligante ao ECD de CD33 humano é anulado por mutação R69G.

Tabela 18. Cinética de Fab de ADI-11801 que se liga a domínios diferentes de CD33 e R69G de SNP.

	hCD33			Domínio V			Domínio C			SNP de R69G de hCD33			Bloqueio cruzado com lintuzumabe
	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	
ADI-11801	7,56eS	4,17e-4	0,55	1,80e6	1,25e-3	0,69	Sem ligação			Sem ligação			Não

EXEMPLO 3: AVALIAÇÃO DE TriNKET QUE SE LIGA À CÉLULA QUE EXPRESSA NKG2D HUMANO

[0592] Foi analisada a capacidade de ligação de TriNKETs que incluem um domínio de ligação a NKG2D e um domínio de ligação a CD33 a NKG2D. As células EL4 transduzidas com células de NKG2D humano e KHYG-1 humano foram usadas para testar a ligação a NKG2D humano expresso em células. TriNKETs foram diluídos até a concentração máxima e, então, diluídos em série. Diluições de mAb ou TriNKET foram usadas para corar células, e a ligação do TriNKET ou mAb foi detectada usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram analisadas por citometria de fluxo, a MFI de ligação foi normalizada para controles de anticorpos secundários para obter valores de *fold over background*.

[0593] As Figuras 10A-10B mostram a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano expresso em células EL4 (parte superior) ou KHYG-1

(parte inferior). O sinal de ligação FOB foi similar em ambas as células EL4-hNKG2D e células KHYG-1, a classificação de ligação entre os clones foi também mantida nas duas linhagens celulares. A Figura 10A mostra a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano expresso em células EL4. A Figura 10B mostra a ligação de TriNKETs de alvejamento de CD33 a NKG2D humano expresso em células KHYG-1. O sinal de ligação FOB foi similar em ambas as células EL4-hNKG2D e células KHYG-1, a classificação de ligação entre os clones foi também mantida nas duas linhagens celulares.

EXEMPLO 4: AVALIAÇÃO DE LIGAÇÃO DE TriNKET OU MAB A ANTÍGENOS DE CÂNCER HUMANOS EXPRESSOS EM CÉLULAS

[0594] Foi analisada a capacidade de ligação a CD33 de TriNKETs que incluem um domínio de ligação a NKG2D e um domínio de ligação a CD33. A linhagem celular Molm-13 de AML humana foi usada para avaliar a ligação de anticorpos monoclonais a CD33 expressos na superfície celular. mAbs foram diluídos a 2 µg/ml, e as diluições de mAb foram usadas para corar células. O anticorpo ligado foi detectado usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram analisadas por citometria de fluxo, a ligação a CD33 expresso em células foi comparada com populações de células coradas e não coradas com isótipo.

[0595] As linhagens de célula cancerosas humanas que expressam CD33 foram usadas para avaliar a ligação a antígeno tumoral de TriNKETs derivados de clones de alvejamento de NKG2D diferentes. A linhagem de células Molm-13 de AML humana foi usada para avaliar a ligação de TriNKETs a CD33 expresso em células. TriNKETs foram diluídos e foram incubados com as respectivas células. A ligação do TriNKET foi detectada usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram analisadas por citometria de fluxo, a MFI de ligação a CD33 expressa em células foi normalizada para

controles de anticorpos secundários para obter valores de *fold over background*.

[0596] Foi testada a capacidade de ligação de TriNKETs de CD33 a CD33 expresso em células Molm-13. A Figura 8 mostra a ligação de TriNKETs que alvejam CD33 a Molm- mostra a MFI de ligação de seis anticorpos anti-CD33 a CD33 expresso em células Molm-13. Todos os seis anticorpos ligados a CD33 expresso em células. Cinco dos seis anticorpos mostram maior sinal de ligação a MFI em comparação com Lintuzumabe.

[0597] Foi testada a capacidade de TriNKETs de CD33 para induzir o extermínio mediado por células NK em repouso de células Molm-13 de AML. Quatro domínios de alvejamento de CD33 diferentes foram usados com cinco domínios de alvejamento de NKG2D para formar um total de 20 TriNKETs diferentes. Independentemente do domínio de alvejamento de NKG2D usado no TriNKET, a ligação a CD33 foi conservada para um único domínio de alvejamento de CD33.

EXEMPLO 5: AVALIAÇÃO DE INTERNALIZAÇÃO DE TriNKET OU MAB

[0598] Foi analisada a internalização de TriNKETs após a ligação a CD33 na superfície celular. A linhagem de células Molm-13 de AML humana foi usada para avaliar a internalização de anticorpos monoclonais ligados a CD33 expresso na superfície celular. Os anticorpos monoclonais foram diluídos em 2 µg/ml, e as diluições de mAb foram usadas para corar células. Após a coloração de superfície de CD33, as amostras foram divididas, metade da amostra foi colocada a 37 °C de um dia para o outro para facilitar a internalização, com a outra metade da amostra o anticorpo ligado foi detectado usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram fixadas após a coloração com o anticorpo secundário, e foram armazenadas a 4 °C de um dia para o outro para análise no dia seguinte. Após 24 horas a 37 °C, as amostras foram removidas da incubadora, e o anticorpo ligado na superfície das células

foi detectado usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As amostras foram fixadas e todas as amostras foram analisadas no mesmo dia. A internalização de anticorpos foi calculada da seguinte forma: % de internalização = (1-(MFI de amostra em 24 horas/MFI de linha de base)) * 100%.

[0599] A Figura 9 mostra a internalização de anticorpos anti-CD33 ligados à superfície de células Molm-13 após 24 horas. Todos os anticorpos anti-CD33 mostraram internalização similar após 24 horas. Lintuzumabe mostrou internalização ligeiramente maior em comparação com outros anticorpos anti-CD33.

EXEMPLO 6: ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK PRIMÁRIAS POR TriNKETs

[0600] Foi analisada a capacidade de TriNKETs que incluem um domínio de ligação a NKG2D e um domínio de ligação a CD33 para ativar as células NK primárias. As CMSPs foram isoladas de camadas leucoplaquetárias (buffy coats) de sangue periférico humano usando centrifugação de gradiente de densidade. As CMSPs isoladas foram lavadas e preparadas para isolamento de células NK. As células NK foram isoladas usando uma técnica de seleção negativa com microesferas magnéticas, a pureza de células NK isoladas era tipicamente >90% de CD3-CD56+. As células NK isoladas foram cultivadas em meio contendo 100 ng/ml de IL-2 para ativação ou repouso de um dia para o outro sem citocina. As células NK ativadas por IL-2 foram usadas 24 a 48 horas depois; as células NK em repouso sempre foram usadas no dia após a purificação.

[0601] As linhagens de células cancerosas humanas que expressam um alvo de câncer de interesse foram colhidas da cultura, e as células foram ajustadas para $2x10^6$/ml. Os anticorpos monoclonais ou TriNKETs que alvejam o alvo de câncer de interesse foram diluídos em meio de cultura. As células NK em repouso e/ou ativadas foram colhidas da cultura, as células foram lavadas e foram ressuspensas em $2x10^6$/ml em meio de cultura. IL-2 e anti-CD107a conjugado

com fluoróforo foram adicionados às células NK para a cultura de ativação. Brefeldina-A e monensina foram diluídas em meio de cultura para bloquear o transporte de proteína para fora da célula para coloração de citocina intracelular. em uma placa de 96 poços, 50 µl de alvos tumorais, mAbs/TriNKETs, BFA/monensina e células NK foram adicionados para um volume total de cultura de 200 µl. A placa foi cultivada durante 4 horas antes de as amostras serem preparadas para análise FACS.

[0602] Após a cultura de ativação durante 4 horas, as células foram preparadas para análise por citometria de fluxo usando anticorpos conjugados com fluoróforo contra CD3, CD56 e IFNγ. A coloração de CD107a e IFNγ foi analisada em células de CD3-CD56+ para avaliar a ativação de células NK.

[0603] A Figura 12 mostra a ativação mediada por TriNKET de células NK humanas em repouso em co-cultura com células THP-1 de AML que expressam CD33. A ativação de células NK humanas foi avaliada usando a produção de IFNγ e a desgranulação de CD107a como marcadores para ativação. Todos TriNKETs e anticorpos monoclonais monoclonal ativaram células NK humanas acima do controle de isótipo. Atividade similar foi observada para quatro anticorpos anti-CD33 diferentes. A atividade de TriNKET foi dependente do clone de alvejamento de NKG2D, alguns clones forneceram melhor ativação mediada por TriNKET do que outros. Clones de NKG2D forneceram atividade similar com cada um dos domínios de alvejamento anti-CD33.

EXEMPLO 7: ENSAIO DE CITOTOXICIDADE DE CÉLULAS NK HUMANAS PRIMÁRIAS

[0604] Foi analisada a capacidade de TriNKETs que incluem um domínio de ligação a NKG2D e um domínio de ligação a CD33 para induzir a citotoxicidade de células NK contra células que expressam CD33. As CMSPs foram isoladas de camadas leucoplaquetárias (buffy coats) de sangue periférico humano usando

centrifugação de gradiente de densidade. As CMSPs isoladas foram lavadas e preparadas para isolamento de células NK. As células NK foram isoladas usando uma técnica de seleção negativa com microesferas magnéticas, a pureza de células NK isoladas era tipicamente >90% de CD3-CD56+. As células NK isoladas foram cultivadas em meio contendo 100 ng/ml de IL-2 ou colocadas em repouso de um dia para o outro sem citocina. As células NK ativadas por IL-2 ou em repouso foram usadas no dia seguinte em ensaios de citotoxicidade.

[0605] As células KHYG-1 foram mantidas em 10% de HI-FBS-RPMI-1640 com 10 ng/ml de IL-2. No dia anterior ao uso como células efetoras em ensaios de extermínio, as células KHYG-1 foram colhidas da cultura e as células foram eliminadas do meio contendo IL-2. Após a lavagem, as células KHYG-1 foram ressuspensas em HI-FBS-RPMI-1640 a 10%, e foram colocadas em repouso de um dia para o outro sem citocina.

Ensaio de citotoxicidade de DELFIA:

[0606] As linhagens de célula cancerosas humanas que expressam um alvo de interesse foram colhidas da cultura, as células foram lavadas com HBS, e foram ressuspensas em meio de crescimento a 10^6/ml para identificação com reagente BATDA (Perkin Elmer AD0116). As instruções do fabricante foram seguidas para a identificação das células-alvo. Após a identificação, as células foram lavadas 3x com HBS, e foram ressuspensas em 0,5 a 1,0x10^5/ml em meio de cultura. Para preparar os poços de fundo, uma alíquota das células identificadas foi posta de lado, e as células foram centrifugadas fora do meio. 100 µl do meio foram cuidadosamente adicionados aos poços em triplicata para evitar perturbar as células peletizadas. 100 µl de células marcadas com BATDA foram adicionados a cada poço da placa de 96 poços. Os poços foram conservados para liberação espontânea de células alvo, e os poços foram preparados para lise máxima de células-alvo pela adição de Triton-X a 1%. Os

anticorpos monoclonais ou TriNKETs contra o alvo tumoral de interesse foram diluídos em meio de cultura e 50 µl de mAb diluído ou TriNKET foram adicionados a cada poço. As células NK em repouso e/ou ativadas foram colhidas da cultura, as células foram lavadas e foram ressuspensas em 10^5 a 2,0x10^6/ml em meio de cultura dependendo da razão E:T desejada. 50 µl de células NK foram adicionados a cada poço da placa para formar um total de 200 µl de volume de cultura. A placa foi incubada a 37 °C com CO2 a 5% durante 2 a 3 horas antes de desenvolver o ensaio.

[0607] Após a cultura durante 2 a 3 horas, a placa foi removida da incubadora e as células foram peletizadas por centrifugação em 200 g durante 5 minutos. 20 µl de sobrenadante de cultura foram transferidos para uma microplaca limpa fornecida pelo fabricante e 200 µl de solução de európio à temperatura ambiente foram adicionados a cada poço. A placa foi protegida contra a luz e incubada num agitador de placa a 250 rpm durante 15 minutos. A placa foi lida usando instrumentos Victor 3 ou SpectraMax i3X. A % de Lise específica foi calculada da seguinte forma: % de Lise específica = ((Liberação experimental – Liberação espontânea) / (Liberação máxima – Liberação espontânea)) * 100%.

[0608] A Figura 13 e a Figura 14 mostram o extermínio de células NK humanas de células-alvo Molm-13 (Figura 13) e THP-1 (Figura 14) de AML mediado por TriNKETs de alvejamento de CD33. Foi analisado o extermínio de células NK humanas de células-alvo Molm-13 de AML mediado por TriNKETs de alvejamento de CD33 (Figura 13). As células efetoras NK em repouso foram usadas com células-alvo Molm-13. As células efetoras NK humanas ativadas produziram maior extermínio de fundo, em comparação com as células efetoras NK humanas em repouso. Com as células efetoras NK, TriNKETs foram capazes de aumentar a lise contra células-alvo Molm-13 de AML. Uma atividade similar

de cada TriNKET foi observada com células NK humanas em repouso e ativadas, bem como com células-alvo Molm-13.

[0609] Foi analisado o extermínio de células NK humanas de células-alvo THP-1 de AML mediado por TriNKETs de alvejamento de CD33. As células efetoras NK humanas ativadas foram usadas com células THP-1 (Figura 14), o que resultou em maior extermínio de fundo, em comparação com células efetoras NK humanas em repouso. Com as células efetoras NK, TriNKETs foram capazes de aumentar a lise contra células-alvo THP-1 de AML. Uma atividade similar de cada TriNKET foi observada com células NK humanas em repouso e ativadas, bem como com células-alvo THP-1.

[0610] Dessa forma, com as células efetoras NK, TriNKETs foram capazes de aumentar a lise contra células-alvo Molm-13 (Figura 13) e THP-1 (Figura 14) de AML. Uma atividade similar de cada TriNKET foi observada com células NK humanas em repouso e ativadas, bem como com células-alvo Molm-13 (Figura 13) e THP-1 (Figura 14).

[0611] A Figura 15A, a Figura 16 e a Figura 17A mostram o extermínio de células efetoras KHYG-1 de células-alvo humanas de AML Molm-13 (Figura 15A), EOL-1 (Figura 16) e THP-1 (Figura 17A), respectivamente. As células KHYG-1 demostraram expressar NKG2D de superfície, porém não expressar CD16. Portanto, o extermínio mediado por TriNKET aqui depende de ativação mediada por NKG2D das células efetoras KHYG-1. TriNKETs foram capazes de mediar o extermínio de células efetoras KHYG-1 de todas as três linhagens de células-alvo de AML humanas. De modo similar, a atividade de TriNKET foi demonstrada em todas as três linhagens de células-alvo.

[0612] A citotoxicidade mediada por TriNKET de células NK humanas em repouso foi também testada. A Figura 15B e a Figura 17B mostram que TriNKETs também mediaram a citotoxicidade de células NK humanas em repouso contra

células Molm-13 (Figura 15B) e THP-1 (Figura 17B) de AML humanas. A Figura 15B mostra que TriNKETs mediaram o extermínio de células NK humanas em repouso de células Molm-13 humanas de AML. Na Figura 15B, a razão (E:T) de célula efetora (E) NK humana em repouso para célula-alvo cancerosa (T) era 10:1. A razão E:T pode refletir diferenças na % de lise máxima.

[0613] TriNKETs também mediaram o extermínio de células NK humanas em repouso de células-alvo THP-1, que expressam o FcγRI de alta afinidade. A Figura 17B mostra que TriNKETs mediaram o extermínio de células NK humanas em repouso de células humanas de AML THP-1, em que a E:T era 5:1.

EXEMPLO 8: AVALIAÇÃO DE TriNKET QUE SE LIGA A CÉLULAS QUE EXPRESSAM NKG2D HUMANO

[0614] mAb de I07 foi identificado como um anticorpo monoclonal com alta afinidade de ligação a CD33. As sequências de aminoácidos de cadeia pesada e leve de I07-F405L, uma variante Fc de I07, são fornecidas abaixo. O mAb de I07-F405L incluiu uma substituição de Leu por Phe na posição 405 (sob a numeração EU) no domínio CH3 de Fc. Uma Lys pode ser opcionalmente incluída na terminação C da cadeia pesada.

Cadeia pesada de mAb de I07-F405L

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQD GSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO: 199]

Cadeia leve de mAb de I07-F405L

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[SEQ ID NO: 200]

[0615] A49-F3'-TriNKET-I07, um derivado de TriNKET de mAb de I07, é descrito na Seção II – Proteínas de Ligação Multiespecífica. As sequências de aminoácidos deste TriNKET são fornecidas nas SEQ ID NOs: 187, 189 e 190.

[0616] A capacidade de A49-F3'-TriNKET-I07 se ligar a NKG2D foi avaliada usando células EL4 transduzidas com NKG2D humano (EL4-hNKG2D). Brevemente, A49-F3'-TriNKET-I07 e mAb de I07-F405L foram diluídos em série. As células EL4-hNKG2D foram incubadas com as soluções diluídas de TriNKET ou mAb. A ligação do TriNKET ou mAb às células EL4 foi detectada usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram analisadas por citometria de fluxo, e os valores de *fold over background* foram calculados normalizando-se a MFI de ligação para MFI de um grupo de controle em que as células foram incubadas apenas com o anticorpo secundário.

[0617] Conforme mostrado na Figura 35, mAb de I07-F405L mAb não mostrou ligação a células EL4-hNKG2D. A49-F3'-TriNKET-I07 demonstrou ligação fraca a células EL4-hNKG2D, sem atingir saturação mesmo às altas concentrações de 100 μg/ml.

EXEMPLO 9: AVALIAÇÃO DE LIGAÇÃO DE TriNKET A CÉLULAS QUE EXPRESSAM CD33 HUMANO

[0618] A capacidade de ligação de A49-F3'-TriNKET-I07 a CD33 foi avaliada usando linhagens de células cancerosas humanas que expressam CD33. Brevemente, as linhagens de células Mv4-11 e Molm-13 humanas de AML, que

expressaram CD33, foram incubadas com soluções de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L diluídas em série. A ligação de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 ou I07-F405L às células da AML foi detectada usando um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo. As células foram analisadas por citometria de fluxo, e os valores de *fold over background* foram calculados normalizando-se a MFI de ligação para MFI de um grupo de controle em que as células foram incubadas apenas com o anticorpo secundário.

[0619] Conforme mostrado nas Figuras 36A e 36B, A49-F3'-TriNKET-I07 exibiu uma redução na potência de ligação em três a quatro vezes em comparação com mAb de I07-F405L tanto em células Molm-13 como Mv4-11. Também verificou-se que A49-F3'-TriNKET-I07 se ligou às células com um *fold over background* máximo maior em comparação com o mAb de I07-F405L.

EXEMPLO 10: AVALIAÇÃO DE INTERNALIZAÇÃO DE TriNKET

[0620] A internalização de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L mediante a ligação a CD33 foi avaliada usando linhagens de células EOL-1 e Molm-13 de AML humanas, que expressam CD33 na superfície celular. Brevemente, as células foram incubadas com 2 µg/ml de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 ou I07-F405L durante 20 minutos à temperatura ambiente. As amostras de células foram, então, divididas em três porções. A primeira e a segunda porções foram colocadas a 37 ºC durante 2 horas e 24 horas, respectivamente, para permitir a internalização de anticorpo. Então, as células foram incubadas com um anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo, e foram fixadas para análise de citometria de fluxo. A terceira porção das amostras celulares, usada para definir o nível de linha de base, foi incubada com o anticorpo secundário IgG anti-humano conjugado com fluoróforo sem incubação a 37 ºC. As células foram fixadas após coloração com o anticorpo secundário, e foram armazenadas a 4 ºC para análise no dia seguinte (quando a

primeira metade das amostras estava pronta). A quantidade de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L ligada à superfície celular foi analisada por citometria de fluxo no mesmo dia. A internalização de anticorpos foi calculada como: % de internalização = (1-(MFI de amostra em 24 horas / MFI de amostra de linha de base)) × 100%.

[0621] Conforme mostrado nas Figuras 37A e 37B, a internalização de mAb de A49-F3'-TriNKET-I07 e I07-F405L após o acoplamento de CD33 aumentou ao longo do tempo em células EOL-1 e Molm-13. Em amas as células, mAb de I07-F405L foi internalizado mais rapidamente e em maior extensão do que A49-F3'-TriNKET-I07.

EXEMPLO 11: ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK PRIMÁRIAS POR TriNKET

[0622] A capacidade de A49-F3'-TriNKET-I07 para elicitar a citotoxicidade de células NK primárias contra células de AML humanas foi avaliada usando o ensaio de citotoxicidade de DELFIA. Brevemente, as CMSPs foram isoladas de camadas leucoplaquetárias de sangue periférico humano usando centrifugação de gradiente de densidade. As CMSPs foram lavadas, e as células NK foram isoladas usando uma técnica de seleção negativa com microesferas magnéticas. A pureza das células NK isoladas era tipicamente >90% de $CD3^{-}CD56^{+}$. As células NK isoladas foram colocadas em repouso sem citocina de um dia para o outro.

[0623] No dia seguinte, as linhagens de células Molm-13, THP-1 e EOL-1 de AML humanas foram colhidas da cultura. As células de AML foram lavadas com HBS, e foram ressuspensas em meio de crescimento em 10^6 células/ml para identificação com reagente BATDA (Perkin Elmer AD0116) seguindo as instruções do fabricante. Após a identificação, as células de AML foram lavadas três vezes com HBS, e foram ressuspensas em 0,5 a $1,0x10^5$ células/ml em meio de cultura. 100 µl de células identificadas como BATDA foram adicionadas a cada poço de uma placa de 96 poços.

[0624] O TriNKET ou mAb testado foi diluído em meio de cultura, e 50 µl de TriNKET ou mAb diluído foram adicionados a cada poço. As células NK em repouso foram colhidas de cultura, lavadas e ressuspensas em 10^5 a $2{,}0\times10^6$ células/ml em meio de cultura para obter uma razão E:T desejada de 5:1. 50 µl de células NK foram adicionados a cada poço da placa para formar um total de 200 µl de volume de cultura em cada poço. A placa foi incubada a 37C com CO_2 a 5% durante 2 a 3 horas.

[0625] Após a cultura, a placa foi removida da incubadora e as células foram peletizadas por centrifugação em 200×g durante 5 minutos. 20 µl de sobrenadante de cultura foram transferidos para uma microplaca limpa fornecida pelo fabricante. O sobrenadante das células identificadas incubadas individualmente foi usado para medir a liberação espontânea de TDA. O sobrenadante de células identificadas com Triton-X a 1% foi usado para medir a lise máxima das células-alvo. O sobrenadante das células identificadas antes das 2 a 3 horas de incubação foi usado para medir o fundo e com propósitos de controle de qualidade.

[0626] 200 µl de solução de európio à temperatura ambiente foram adicionados a cada poço contendo o sobrenadante de cultura. A placa foi protegida contra luz e incubada num agitador de placa a 250 rpm durante 15 minutos. A fluorescência foi medida usando um instrumento Victor 3 ou SpectraMax i3X.

[0627] Os níveis fluorescentes representaram a lise das células-alvo. Os valores de % de lise específica foram calculados como: % de lise específica = ((Liberação experimental – Liberação espontânea) / (Liberação máxima – Liberação espontânea)) × 100%.

[0628] A49-F3’-TriNKET-I07 e vários anticorpos monoclonais foram testados neste ensaio. Os anticorpos monoclonais incluem mAb de I07-F405L,

mAb de I07-DE, lintuzumab-GA e 280-31-01(mut)-DE. mAb de I07-DE é uma variante de mAb de I07, com substituições de S239D e I332E no Fc para acentuar a atividade de ADCC (sublinhado em negrito na sequência abaixo). A sequência de aminoácidos de cadeia pesada de I07-DE é mostrada abaixo, opcionalmente com uma Lys na terminação C.

Cadeia pesada de mAb de I07-DE

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQD GSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGP**D**VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**E**EKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO: 201]

[0629] A cadeia leve de mAb de I07-DE é idêntica àquela de mAb de I07-F405L [SEQ ID NO: 200].

[0630] 280-31-01(mut)-DE é uma variante de clone de anticorpo 280-31-01 (mut) divulgada no documento WO2012045752, com substituições de S239D e I332E no Fc para realçar a atividade de ADCC (sublinhado em negrito na sequência abaixo). As sequências de aminoácidos de cadeia pesada e cadeia leve de 280-31-01(mut)-DE são mostradas abaixo, opcionalmente com uma Lys na terminação C da cadeia pesada.

Cadeia pesada de 280-31-01(mut)-DE

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPIL GVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GP**D**VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**E**EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 202)

Cadeia leve de 280-31-01(mut)-DE

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 203)

[0631] Um SNP no gene CD16 pode resultar em variantes V158 ou F158 da proteína CD16 humana. CD16 com F158 é conhecido por ter afinidade de ligação reduzida de CD16 a Fc do que CD16 com V158, reduzindo assim a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC). Portanto, as células NK que têm CD16-F158 são menos responsivas à estimulação de CD16 do que as células NK que expressam CD16-V158. De fato, conforme mostrado na Figura 38A, mAb de I07-F405L resultou apenas num baixo nível de extermínio de células Molm-13 por células NK que expressaram apenas a variante CD16 de baixa afinidade ($CD16^{F/F}$). Em comparação, A49-F3'-TriNKET-I07 mediou o extermínio mais potente de células NK com uma lise específica superior de células Molm-13, provavelmente devido à sua capacidade adicional de acoplar células NK por ligação de NKG2D. De modo similar, quando incubado com células NK que tinham este SNP num alelo ($CD16^{V/F}$), A49-F3'-TriNKET-I07 exibiu atividade mais forte no extermínio de células EOL-1 do que mAb de I07-F405L (Figura 38B).

[0632] As células THP-1 expressam FcγRI, que pode se ligar a Fc de IgG1 em

alta afinidade. A competição para ligação de Fc por células-alvo pode reduzir ainda mais o extermínio de células NK. Portanto, conforme mostrado nas Figuras 38C e 38D, quando as células THP-1 foram incubadas com células NK $CD16^{F/F}$ na presença de mAb de I07-F405L ou lintuzumabe-GA, nenhuma lise específica de células THP-1 foi observada. Mesmo I07-DE, uma variante de I07 que potencializa ADCC, não conseguiu eliciar citotoxicidade de células NK. Entre os anticorpos monoclonais testados, apenas 280-31-01(mut)-DE, uma variante potencializadora de ADCC de clone de anticorpo 280-31-01 (mut) divulgada no documento WO2012045752, exibiu atividade de extermínio de células a altas concentrações. Consideravelmente, A49-F3'-TriNKET-I07 mediou o extermínio mais potente de células NK com uma lise específica superior de células THP-1, provavelmente devido à sua capacidade adicional de acoplar células NK por ligação de NKG2D.

EXEMPLO 12: ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T $CD8^+$ PRIMÁRIAS POR TRINKET

[0633] NKG2D é expresso em células NK e muitas células T, incluindo células T $CD8^+$. A capacidade de A49-F3'-TriNKET-I07 para elicitar a citotoxicidade de células T $CD8^+$ primárias contra células de AML humanas foi avaliada usando o ensaio de citotoxicidade de DELFIA.

[0634] Brevemente, as células mononucleares de sangue periférico (CMSPs) humano foram isoladas de camadas leucoplaquetárias de sangue periférico humano usando centrifugação de gradiente de densidade. As CMSPs isoladas foram estimuladas com 1 μg/ml de Concanavalina A (ConA) a 37 ºC durante 18 horas. Então, ConA foi removido, e as CMSPs foram cultivadas com 25 unidade/ml de IL-2 a 37 ºC durante 4 dias. As células T $CD8^+$ T foram purificadas usando uma técnica de seleção negativa com microesferas magnéticas, então, cultivadas em meio contendo 10 ng/ml de IL-15 a 37 ºC durante 7 a 13 dias.

[0635] As células T $CD8^+$ efetoras humanas primárias geradas acima foram caracterizadas para marcadores celulares. As células foram coradas com anticorpos conjugados com fluoróforo contra CD3, CD8, NKG2D e CD16, e analisadas por citometria de fluxo. Conforme mostrado na Figura 39, as células T $CD8^+$ isoladas tinham alta pureza, visto que mais de 99% destas eram positivas de expressão de CD3, CD8 e NKG2D, e eram negativas de expressão de CD16.

[0636] Para avaliar a capacidade de A49-F3'-TriNKET-I07 para elicitar a citotoxicidade de células T $CD8^+$ primárias, as células Molm-13 foram colhidas da cultura, lavadas e ressuspensas em meio de crescimento em 10^6 células/ml. As células foram identificadas com reagente BATDA (Perkin Elmer AD0116) seguindo as instruções do fabricante. Após a identificação, as células foram lavadas três vezes com HBS, e foram ressuspensas em $0{,}5\times10^5$ células/ml em meio de cultura. 100 µl de células identificadas como BATDA foram adicionadas a cada poço de uma placa de 96 poços. 50 µl de anticorpo monoclonal ou TriNKET diluído em série foram adicionados a cada poço.

[0637] As células T $CD8^+$ efetoras foram colhidas da cultura, lavadas e ressuspensas em 5×10^6 células/ml em meio de cultura. 50 µl de células T $CD8^+$ foram adicionados a cada poço da placa para atingir uma razão E:T de 50:1 e um total de volume de cultura de 200 µl. A placa foi incubada a 37°C com CO_2 a 5% durante 3,5 horas. Após a incubação, as células foram peletizadas por centrifugação em 500×g durante 5 minutos. 20 µl de sobrenadante de cultura foram transferidos para uma microplaca limpa fornecida pelo fabricante. O sobrenadante das células identificadas incubadas individualmente foi usado para medir a liberação espontânea de TDA. O sobrenadante de células identificadas com Triton-X a 1% foi usado para medir a lise máxima das células-alvo.

[0638] 200 µl de solução de európio à temperatura ambiente foram

adicionados a cada poço. A placa foi protegida contra luz e incubada num agitador de placa a 250 rpm durante 15 minutos. A fluorescência foi medida usando um instrumento SpectraMax i3X.

[0639] Os níveis fluorescentes representaram a lise das células-alvo. Os valores de % de lise específica foram calculados como: % de lise específica = ((Liberação experimental – Liberação espontânea) / (Liberação máxima – Liberação espontânea)) × 100%.

[0640] Conforme mostrado nas Figuras 40A e 40B, A49-F3'-TriNKET-I07 potencializou a atividade citotóxica de células T $CD8^+$ primárias humanas de maneira dose-dependente. A49-F3'-TriNKET-H76, uma proteína descrita na Seção II – Proteínas de Ligação Multiespecífica (tendo polipeptídeos que compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 197, 189 e 190), também foi ativa sob as condições, porém exibiu menos potência do que A49-F3'-TriNKET-I07. O anticorpo monoclonal I07-F405L e um TriNKET não alvo mostraram esta atividade.

EXEMPLO 13: LIGAÇÃO DE TriNKET A MONÓCITOS

[0641] A expressão de CD33 em células sanguíneas é avaliada por citometria de fluxo usando o método descrito no Exemplo 9. Brevemente, o sangue total humano foi incubado com A49-F3'-TriNKET-I07 ou anticorpo de controle de isótipo IgG1 humano conjugado a um fluoróforo. A ligação de A49-F3'-TriNKET-I07 ou o anticorpo de controle de isótipo foi detectada por citometria de fluxo. Para avaliar os níveis de ligação em tipos específicos de células, os anticorpos conjugados com fluoróforo que se ligam a marcadores de superfície de células NK, células T $CD8^+$, células T $CD4^+$, células B e monócitos foram adicionados à incubação, e a presença ou ausência de ligação destes anticorpos foi usada para *gating* ao analisar os dados de citometria de fluxo.

[0642] Conforme mostrado nas Figuras 41A-41E, a ligação de A49-F3'-

TriNKET-I07 a células NK era fraca em comparação com um controle de anticorpo de isótipo de IgG1 humano não alvo, enquanto uma forte ligação do TriNKET a monócitos $CD33^+$ foi observada.

EXEMPLO 14: CITOTOXICIDADE DE CÉLULAS NK EM LONGO PRAZO MEDIADA POR TriNKET

[0643] As células NK têm uma capacidade natural para detectar células transformadas ou estressadas e exterminar as mesmas, porém não exterminam células saudáveis. Foi testada a capacidade de A49-F3'-TriNKET-I07 para preservar a citotoxicidade seletiva natural de células NK usando células Molm-13 de AML e monócitos primários humanos como células-alvo. As células Molm-13 foram obtidas a partir do banco de células DSMZ. Os monócitos primários humanos foram isolados de sangue periférico humano. Brevemente, as CMSPs foram isoladas de camadas leucoplaquetárias de sangue periférico humano usando centrifugação de gradiente de densidade. Os monócitos foram isolados por seleção negativa. A expressão de CD33 em monócitos primários humanos e células Molm-13 de AML foi confirmada por análise de citometria de fluxo (Figuras 42A-42B).

[0644] As células NK primárias humanas foram isoladas de sangue periférico humano. Brevemente, as CMSPs foram isoladas de revestimentos volumosos de usando centrifugação de gradiente de densidade. As células NK foram isoladas por seleção negativa. Para distinguir as células-alvo das células NK na co-cultura, as células-alvo foram marcadas fluorescentemente. Especificamente, os monócitos isolados foram marcados com reagente de marcação de células vivas IncuCyte CytoLight Rapid de acordo com as recomendações do fabricante. As células Molm-13 foram infectadas com lentivírus que codifica GFP nuclear e células com expressão estável foram selecionadas com puromicina.

[0645] As células NK isoladas e células-alvo foram misturadas a uma razão E:T de 10:1 na presença de 20 nM de A49-F3'-TriNKET-I07. A ativação não específica de células NK nas co-culturas foi conduzida em paralelo como um grupo de controle positivo para o extermínio de células de AML. A mistura foi adicionada a uma Ibidi μ-slide. Imagens de lapso de tempo para os canais de fase e verdes foram coletadas a cada hora, com 3 imagens por amostra, usando um instrumento IncuCyte S3. As imagens foram analisadas usando o software IncuCyte S3. Células-alvo vivas foram detectadas por fluorescência verde e o número de células verdes em cada ponto de tempo foi normalizado para o número de células verdes no tempo 0 da mesma amostra.

[0646] Conforme mostrado nas Figuras 43A e 43B, as células Molm-13 de AML tinham capacidade de proliferação na presença das células NK individualmente, porém o crescimento de células- alvo foi substancialmente inibido por A49-F3'-TriNKET-I07. Em contrapartida, A49-F3'-TriNKET-I07 não mediou o extermínio de células NK humanas de monócitos normais na co-cultura em longo prazo. A atividade de A49-F3'-TriNKET-I07 foi similar àquela de PMA+ionomicina, que também preserva a seletividade natural de células NK. Estes resultados sugerem que A49-F3'-TriNKET-I07 comprometeu seletivamente as células cancerosas, e potencialmente tinha uma ampla janela terapêutica.

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

[0647] Toda a divulgação de cada um dos documentos de patentes e artigos científicos citados no presente documento é incorporada a título de referência com todos os propósitos.

EQUIVALENTES

[0648] A invenção pode ser incorporada noutras formas específicas sem que se afaste do espírito ou características essenciais da mesma. As modalidades supracitadas, portanto, devem ser consideradas em todos os sentidos,

ilustrativas em vez de limitantes da invenção descrita no presente documento. Dessa forma, o escopo da invenção é indicado pelas reivindicações em anexo em vez da descrição anterior, e pretende-se que todas as alterações que estejam dentro do significado e da faixa de equivalência das reivindicações sejam abrangidas no presente documento.

REIVINDICAÇÕES

1. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9.

2. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 45; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 46; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 47.

3. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1.

4. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de região determinante de complementaridade 1 (CDR1) representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma sequência de região determinante de complementaridade 2 (CDR2) representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; e uma sequência de região determinante de complementaridade 3 (CDR3) representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 23.

5. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3.

6. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 27; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29.

7. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5.

8. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 33; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 34; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35.

9. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7.

10. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 39; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41.

11. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

12. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 51; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 52; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53.

13. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13.

14. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 58; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59.

15. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 15.

16. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 64; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65.

17. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 17.

18. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 69; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 70; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71.

19. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19.

20. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 75; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77.

21. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266.

22. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 528; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 305; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 529.

23. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268.

24. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 530; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 311; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 531.

25. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 270.

26. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 532; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 317; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 533.

27. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 272.

28. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 534; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 323; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 535.

29. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 274.

30. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 536; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 329; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 537.

31. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 276.

32. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 538; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 335; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 539.

33. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 278.

34. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 540; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 341; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 541.

35. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 280.

36. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 542; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 347; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 543.

37. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 282.

38. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 544; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 353; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 545.

39. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 284.

40. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 546; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 359; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 547.

41. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 286.

42. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 548; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 365; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 549.

43. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 288.

44. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 550; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 371; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 551.

45. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 290.

46. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 552; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 377; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 553.

47. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 292.

48. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 554; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 383; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 555.

49. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 294.

50. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 556; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 389; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 557.

51. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 296.

52. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 558; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 395; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 559.

53. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 298.

54. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 560; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 401; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 561.

55. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 300.

56. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 562; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 407; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 563.

57. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 302.

58. Domínio variável de cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 57, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos compreende: uma sequência de CDR1 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 564; uma sequência de CDR2 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 413; e uma sequência de CDR3 representada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 565.

59. Cadeia pesada de anticorpo, **caracterizada** pelo fato de que compreende um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 58, e uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica a uma região constante de anticorpo.

60. Cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizada** pelo fato de que a região constante de anticorpo é uma região

constante de IgG humana que compreende domínios de dobradiça, CH2 e CH3.

61. Cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizada** pelo fato de que a região constante de anticorpo é uma região constante de IgG humana que compreende adicionalmente um domínio CH1.

62. Cadeia pesada de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 59 a 61, **caracterizada** pelo fato de que a região constante de anticorpo é uma região constante de IgG1.

63. Cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica a uma região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439.

64. Cadeia pesada de anticorpo, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica a uma região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais substituições selecionadas a partir do grupo que consiste em Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D e K439E.

65. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 1 ou

2, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10.

66. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 50.

67. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 3 ou 4, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 2.

68. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 24, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 25 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 26.

69. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 5 ou 6, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 4.

70. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 30, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 31 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 32.

71. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 7 ou

8, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6.

72. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 71, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 36, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 37 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38.

73. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 9 ou 10, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8.

74. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44.

75. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 11 ou 12, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 12.

76. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 75, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 56.

77. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 13

ou 14, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 14.

78. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 62.

79. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 15 ou 16, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

80. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 79, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 67 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 68.

81. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 17 ou 18, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 18.

82. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 81, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 72, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 73 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 74.

83. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 19

ou 20, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 20.

84. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 83, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 78, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 79 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 80.

85. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 21 ou 22, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 267.

86. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 307, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 308 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 309.

87. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 23 ou 24, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 269.

88. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 313, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 314 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 315.

89. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 25

ou 26, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 271.

90. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 319, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 320 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 321.

91. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 27 ou 28, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 273.

92. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 91, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 325, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 326 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 327.

93. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 29 ou 30, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 275.

94. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 93, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 331, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 332 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 333.

95. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 31

ou 32, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 277.

96. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 337, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 338 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 339.

97. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 33 ou 34, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 279.

98. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 97, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 343, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 344 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 345.

99. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 35 ou 36, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 281.

100. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 99, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 349, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 350 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 351.

101. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 37

ou 38, e um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 283.

102. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 101, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 355, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 356 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 357.

103. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 39 ou 40, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 285.

104. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 103, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 361, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 362 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 363.

105. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 41 ou 42, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 287.

106. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 367, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 368 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 369.

107. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 43

ou 44, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 289.

108. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 107, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 373, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 374 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 375.

109. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 45 ou 46, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 291.

110. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 109, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 379, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 380 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 381.

111. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 47 ou 48, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 293.

112. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 111, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 385, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 386 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 387.

113. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 49

ou 50, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 295.

114. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 113, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 391, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 392 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 393.

115. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 51 ou 52, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 297.

116. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 397, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 398 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 399.

117. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 53 ou 54, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 299.

118. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 117, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 403, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 404 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 405.

119. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 55

ou 56, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 301.

120. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 119, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 409, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 410 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 411.

121. Sítio de ligação a antígeno, **caracterizado** pelo fato de que compreende o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo definido na reivindicação 57 ou 58, e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 303.

122. Sítio de ligação a antígeno, de acordo com a reivindicação 121, **caracterizado** pelo fato de que o domínio variável de cadeia leve inclui uma sequência de CDR1 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 415, uma sequência de CDR2 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 416 e uma sequência de CDR3 idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 417.

123. Proteína, **caracterizada** pelo fato de que compreende o sítio de ligação a antígeno definido em qualquer uma das reivindicações 65 a 122, em que o sítio de ligação a antígeno se liga a CD33 humano.

124. Proteína, de acordo com a reivindicação 123, **caracterizada** pelo fato de que a proteína compreende adicionalmente um segundo sítio de ligação a antígeno igual ou diferente do sítio de ligação a antígeno que se liga a CD33 humano.

125. Proteína, de acordo com a reivindicação 123 ou 124, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente uma região constante de anticorpo.

126. Proteína, de acordo com a reivindicação 125, **caracterizada** pelo fato

de que a região constante de anticorpo tem capacidade para se ligar a CD16 e compreende duas cadeias de polipeptídeo, cada uma das quais compreende um domínio de dobradiça, CH2 e CH3.

127. Proteína, de acordo com a reivindicação 125 ou 126, **caracterizada** pelo fato de que cada uma das duas cadeias de polipeptídeo da região constante de anticorpo compreende sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à região constante de IgG1 humana.

128. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439; e a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 e K439.

129. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 na posição T366, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas do grupo que consiste em T366, L368 e Y407.

130. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região

constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em T366, L368 e Y407, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 na posição T366.

131. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411.

132. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 e T411.

133. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que

consiste em L351, D399, S400 e Y407 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em T366, N390, K392, K409 e T411.

134. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em T366, N390, K392, K409 e T411 e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em L351, D399, S400 e Y407.

135. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Q347, Y349, K360 e K409, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Q347, E357, D399 e F405.

136. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que

consiste em Q347, E357, D399 e F405, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Y349, K360, Q347 e K409.

137. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em K370, K392, K409 e K439, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em D356, E357 e D399.

138. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em D356, E357 e D399, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em K370, K392, K409 e K439.

139. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em L351, E356, T366 e D399, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da

sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Y349, L351, L368, K392 e K409.

140. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em Y349, L351, L368, K392 e K409, e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em L351, E356, T366 e D399.

141. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de S354C e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de Y349C.

142. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de Y349C e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de S354C.

143. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato

de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de K360E e K409W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de O347R, D399V e F405T.

144. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de O347R, D399V e F405T e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de K360E e K409W.

145. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de T366W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T366S, T368A e Y407V.

146. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T366S, T368A e Y407V e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por uma substituição de T366W.

147. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, L351Y, F405A e Y407V e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, T366L, K392L e T394W.

148. Proteína, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizada** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, T366L, K392L e T394W e em que a sequência de aminoácidos da outra cadeia de polipeptídeo da região constante de anticorpo difere da sequência de aminoácidos de uma região constante de IgG1 por substituições de T350V, L351Y, F405A e Y407V.

149. Proteína, **caracterizada** pelo fato de que compreende um sítio de ligação a antígeno que compete pela ligação a CD33 humano e cinomolgo com um anticorpo que compreende um domínio variável de cadeia pesada de anticorpo e um domínio variável de cadeia leve de anticorpo que tem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 1 e 2; 3 e 4; 5 e 6; 7 e 8; 9 e 10; 11 e 12; 13 e 14; 15 e 16; 17 e 18; 19 e 20; 266 e 267; 268 e 269; 270 e 271; 272 e 273; 274 e 275; 276 e 277; 278 e 279; 280 e 281; 282 e 283; 284 e 285; 286 e 287; 288 e 289; 290 e 291; 292 e 293; 294 e 295; 296 e 297; 298 e 299; 300 e 301; ou 302 e 303, respectivamente.

150. Formulação, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma proteína definida em qualquer uma das reivindicações 123 a 149, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

151. Ácido nucleico isolado que codifica um receptor de antígeno quimérico

(CAR), **caracterizado** pelo fato de que o ácido nucleico compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um scFv de ligação a CD33 que compreende uma sequência pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484; uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio transmembranar; e uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio de sinalização intracelular.

152. Ácido nucleico isolado que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR), **caracterizado** pelo fato de que o ácido nucleico compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um scFv de ligação a CD33 que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484; uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio transmembranar; e uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio de sinalização intracelular.

153. Ácido nucleico isolado que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR), **caracterizado** pelo fato de que o ácido nucleico compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um scFv de ligação a CD33 que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484; uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio transmembranar; e uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um domínio de sinalização intracelular.

154. Sequência de ácidos nucleicos isolada de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 153, **caracterizada** pelo fato de que o domínio transmembranar é selecionado a partir das regiões transmembranares da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de célula T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5,

CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD152 e CD154.

155. Ácido nucleico isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 154, **caracterizado** pelo fato de que o scFv de ligação a CD33 é conectado ao domínio transmembranar por uma região de dobradiça.

156. Ácido nucleico isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 155, **caracterizado** pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização primário que compreende um domínio de sinalização funcional de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 epsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12.

157. Ácido nucleico isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 a 156, **caracterizado** pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulatório que compreende um domínio de sinalização funcional de um receptor coestimulatório.

158. Ácido nucleico isolado de acordo com a reivindicação 157, **caracterizado** pelo fato de que o receptor coestimulatório é selecionado do grupo que consiste em OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, um ligante que se liga a CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS e 4-1BB (CD137), ou qualquer combinação dos mesmos.

159. Vetor de expressão, **caracterizado** pelo fato de que compreende o ácido nucleico isolado definido em qualquer uma das reivindicações 111 a 118.

160. Receptor de antígeno quimérico (CAR), **caracterizado** pelo fato de que o CAR compreende um scFv de ligação a CD33 que compreende a sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484; um domínio

transmembranar; e um domínio de sinalização intracelular.

161. CAR de acordo com a reivindicação 160, **caracterizado** pelo fato de que o domínio transmembranar é selecionado a partir das regiões transmembranares da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de célula T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD152 e CD154.

162. CAR de acordo com a reivindicação 160 ou 161, **caracterizado** pelo fato de que o scFv de ligação a CD33 é conectado ao domínio transmembranar por uma região de dobradiça.

163. CAR de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 162, **caracterizado** pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização primário que compreende um domínio de sinalização funcional de CD3 zeta, FcR gama comum (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD3 gama, CD3 delta, CD3 epsilon, CD79a, CD79b, DAP10 e DAP12.

164. CAR de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 163, **caracterizado** pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulatório que compreende um domínio de sinalização funcional de um receptor coestimulatório.

165. CAR de acordo com a reivindicação 164, **caracterizado** pelo fato de que o receptor coestimulatório é selecionado do grupo que consiste em OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, um ligante que se liga a CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS e 4-1BB (CD137), ou qualquer combinação dos mesmos.

166. Célula efetora imune, **caracterizada** pelo fato de que compreende o ácido nucleico definido em qualquer uma das reivindicações 151 a 158.

167. Célula efetora imune, **caracterizada** pelo fato de que compreende o vetor definido na reivindicação 159.

168. Célula efetora imune, **caracterizada** pelo fato de que expressa o CAR definido em qualquer uma das reivindicações 160 a 165.

169. Célula efetora imune de acordo com qualquer uma das reivindicações 166 a 168, **caracterizada** pelo fato de que a célula efetora imune é uma célula T.

170. Célula efetora imune de acordo com a reivindicação 169, **caracterizada** pelo fato de que a célula T é uma célula T $CD8^+$, uma célula T $CD4^+$ ou uma célula NKT.

171. Célula efetora imune de acordo com qualquer uma das reivindicações 166 a 168, **caracterizada** pelo fato de que a célula efetora imune é uma célula NK.

172. Acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

173. Acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

174. Acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

175. Ácido nucleico isolado, **caracterizado** pelo fato de que codifica o acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3 definido em qualquer uma das reivindicações 172 a 174.

176. Conjugado anticorpo-fármaco, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

177. Conjugado anticorpo-fármaco, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

178. Conjugado anticorpo-fármaco, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma proteína compreendendo uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484.

179. Conjugado anticorpo-fármaco de acordo com qualquer uma das reivindicações 176 a 178, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente uma porção de fármaco selecionada a partir de auristatina, N-acetil-γ caliceamicina, maitansinoide, pirrolobenzodiazepina e SN-38.

180. Imunocitocina, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma sequência pelo menos 90% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484, conectada a uma citocina.

181 Imunocitocina, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma sequência pelo menos 95% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484, conectada a uma citocina.

182. Imunocitocina, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma sequência pelo menos 99% idêntica a uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 188, 198, 206 a 223 e 447 a 484, conectada

a uma citocina.

183. Imunocitocina de acordo com qualquer uma das reivindicações 170 a 172, **caracterizada** pelo fato de que a citocina é selecionada a partir de IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, TNF e IFNα.

184. Ácido nucleico isolado, **caracterizado** pelo fato de que codifica uma imunocitocina definida em qualquer uma das reivindicações 170 a 173.

185. Método para tratar um câncer que expressa CD33, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende administrar uma quantidade eficaz da proteína definida em qualquer uma das reivindicações 123 a 149, da formulação definida na reivindicação 150, da célula efetora imune definida em qualquer uma das reivindicações 166 a 171, do acoplador de célula T biespecífica dirigido a CD33/CD3 definido em qualquer uma das reivindicações 172 a 174, do conjugado anticorpo-fármaco definido em qualquer uma das reivindicações 176 a 179, ou da imunocitocina definida em qualquer uma das reivindicações 180 a 183, a um sujeito que precisa dos mesmos.

186. Método de acordo com a reivindicação 185, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásica (MDS), leucemia linfocítica crônica (CML), crise blástica mieloide de CML, leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma linfoblástico agudo, neoplasmas mieloproliferativos (MPNs), linfoma, linfomas não Hodgkin e linfoma de Hodgkin clássico.

187. Método da reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que a AML é selecionado a partir de leucemia mieloblástica aguda não diferenciada, leucemia mieloblástica aguda com maturação mínima, leucemia mieloblástica aguda com maturação, leucemia pró-mielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacarioblástica aguda (AMKL),

leucemia basofílica aguda, panmielose aguda com fibrose e neoplasma de células dendríticas plasmacitoide blástico (BPDCN).

188. Método de acordo com a reivindicação 186 ou 187, **caracterizado** pelo fato de que a AML tem como característica a expressão de CLL-1 nas células-tronco de leucemia AML (LSCs).

189. Método de acordo com a reivindicação 188, **caracterizado** pelo fato de que as LSCs expressam adicionalmente um marcador de membrana selecionado a partir de CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 e CD96.

190. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 186 a 189, **caracterizado** pelo fato de que o AML é uma doença residual mínima (MRD).

191. Método de acordo com a reivindicação 190, **caracterizado** pelo fato de que a MRD é distinguida pela presença ou ausência de uma mutação selecionada a partir de *FLT3-ITD* ((duplicações internas em tandem (ITD) de (tirosina quinase semelhante a Fms 3), *NPM1* (Nucleofosmina 1), *DNMT3A* (gene DNA metiltransferase *DNMT3A*) e *IDH* (Isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2)).

192. Método de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que a MDS é selecionada a partir de MDS com displasia multilinhagem (MDS-MLD), MDS com displasia de linhagem única (MDS-SLD), MDS com sideroblastos em anel (MDS-RS), MDS com blastos em excesso (MDS-EB), MDS com del(5q) isolado e MDS não classificada (MDS-U).

193. Método de acordo com a reivindicação 186 ou 192, **caracterizado** pelo fato de que a MDS é uma MDS primária ou uma MDS secundária.

194. Método de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que a ALL é selecionada a partir de leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL) e leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL).

195. Método de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que o NPM é selecionado a partir de policitemia vera, trombocitemia essencial

(ET) e mielofibrose.

196. Método de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que o linfoma não Hodgkin é selecionado a partir de linfoma de célula B e linfoma de célula T.

197. Método de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que o linfoma é selecionado a partir de leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma linfoblástico (LPL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma mediastinal de células B grandes primário (PMBL), linfoma folicular, linfoma de célula do manto, leucemia de células pilosas, mieloma de célula plasmática (PCM) ou mieloma múltiplo (MM), neoplasmas T/NK maduros e neoplasmas histiocíticos.

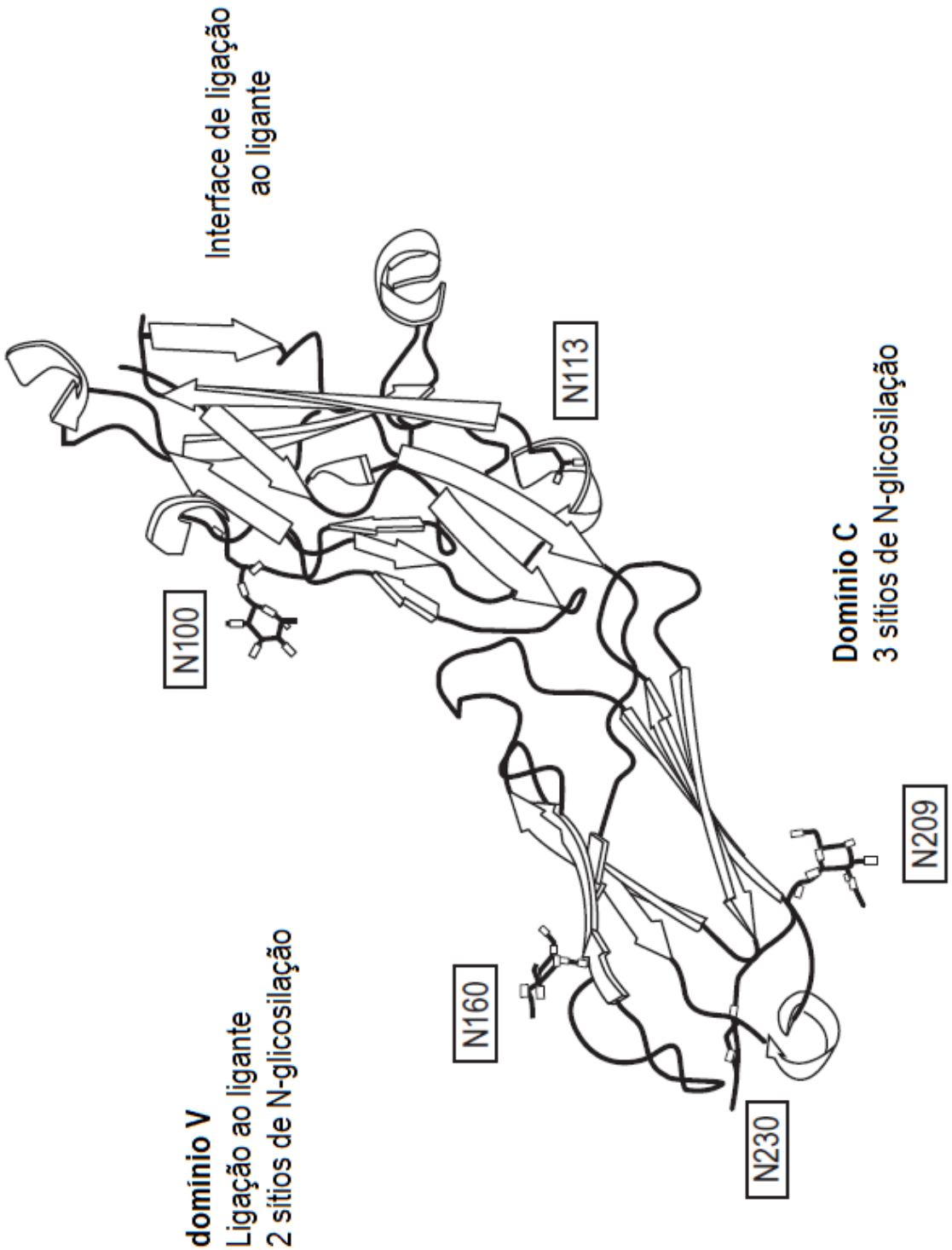

Interface de ligação
ao ligante
N100
N113
N160
N209
N230
domínio V
Ligação ao ligante
2 sítios de N-glicosilação
Domínio C
3 sítios de N-glicosilação

FIG. 1

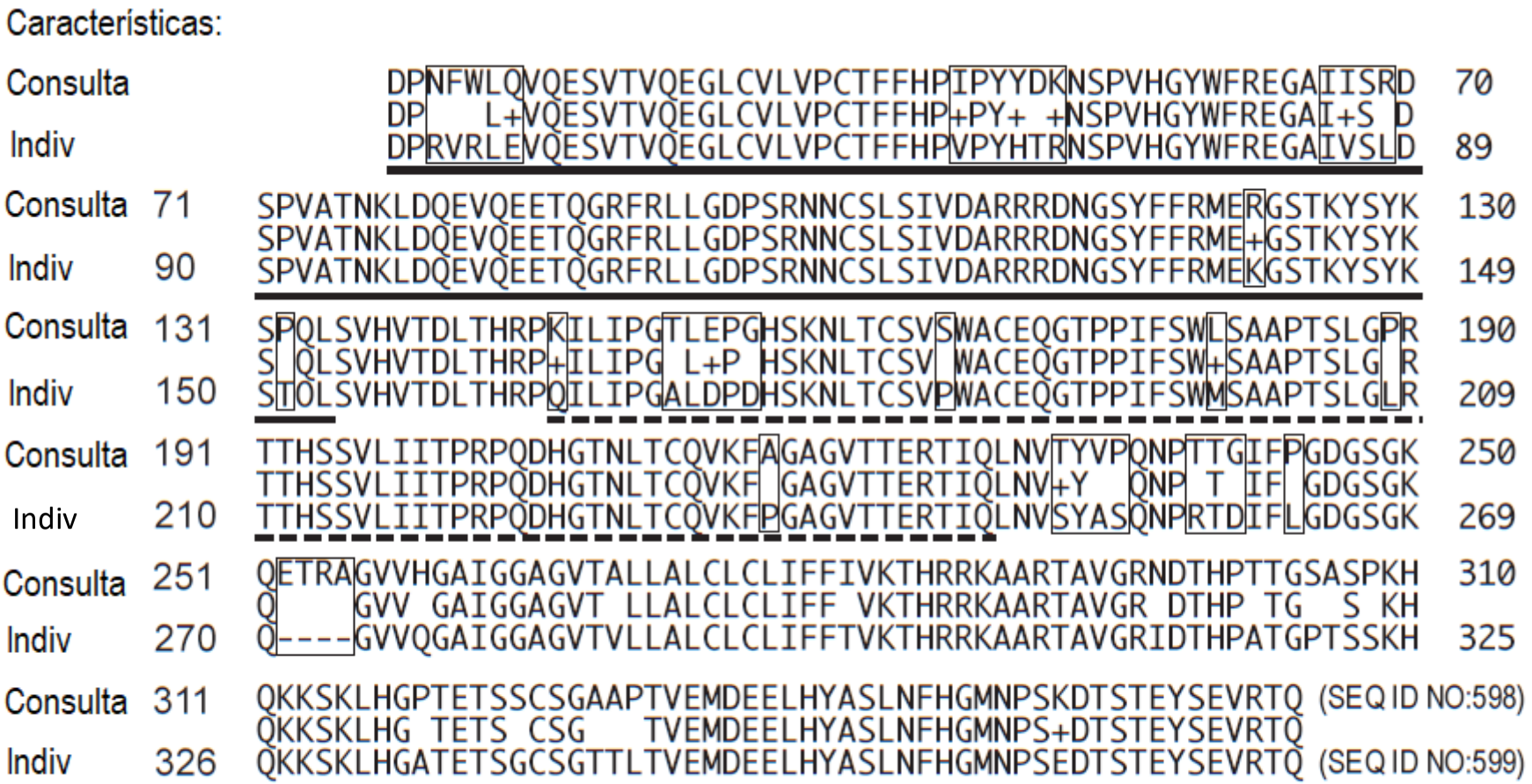

Características:
Consulta DPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYYDKNSPVHGYWFREGAIISRD 70
Indiv DP L+VQESVTVQEGLCVLVPCTFFHP+PY+ +NSPVHGYWFREGAI+S D
DPRVRLEVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPVPYHTRNSPVHGYWFREGAIVSLD 89
Consulta 71 SPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYSYK 130
Indiv 90 SPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRME+GSTKYSYK
SPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMEKGSTKYSYK 149
Consulta 131 SPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSLGPR 190
Indiv 150 S QLSVHVTDLTHRP+ILIPG L+P HSKNLTCSV WACEQGTPPIFSW+SAAPTSLG R
STQLSVHVTDLTHRPQILIPGALDPDHSKNLTCSVPWACEQGTPPIFSWMSAAPTSLGLR 209
Consulta 191 TTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGK 250
Indiv 210 TTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKF GAGVTTERTIQLNV+Y QNP T IF GDGSGK
TTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFPGAGVTTERTIQLNVSYASQNPRTDIFLGDGSGK 269
Consulta 251 QETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKH 310
Indiv 270 Q GVV GAIGGAGVT LLALCLCLIFF VKTHRRKAARTAVGR DTHP TG S KH
Q----GVVQGAIGGAGVTVLLALCLCLIFFTVKTHRRKAARTAVGRIDTHPATGPTSSKH 325
Consulta 311 QKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ (SEQ ID NO:598)
Indiv 326 QKKSKLHG TETS CSG TVEMDEELHYASLNFHGMNPS+DTSTEYSEVRTQ
QKKSKLHGATETSGCSGTTLTVEMDEELHYASLNFHGMNPSEDTSTEYSEVRTQ (SEQ ID NO:599)

FIG. 2

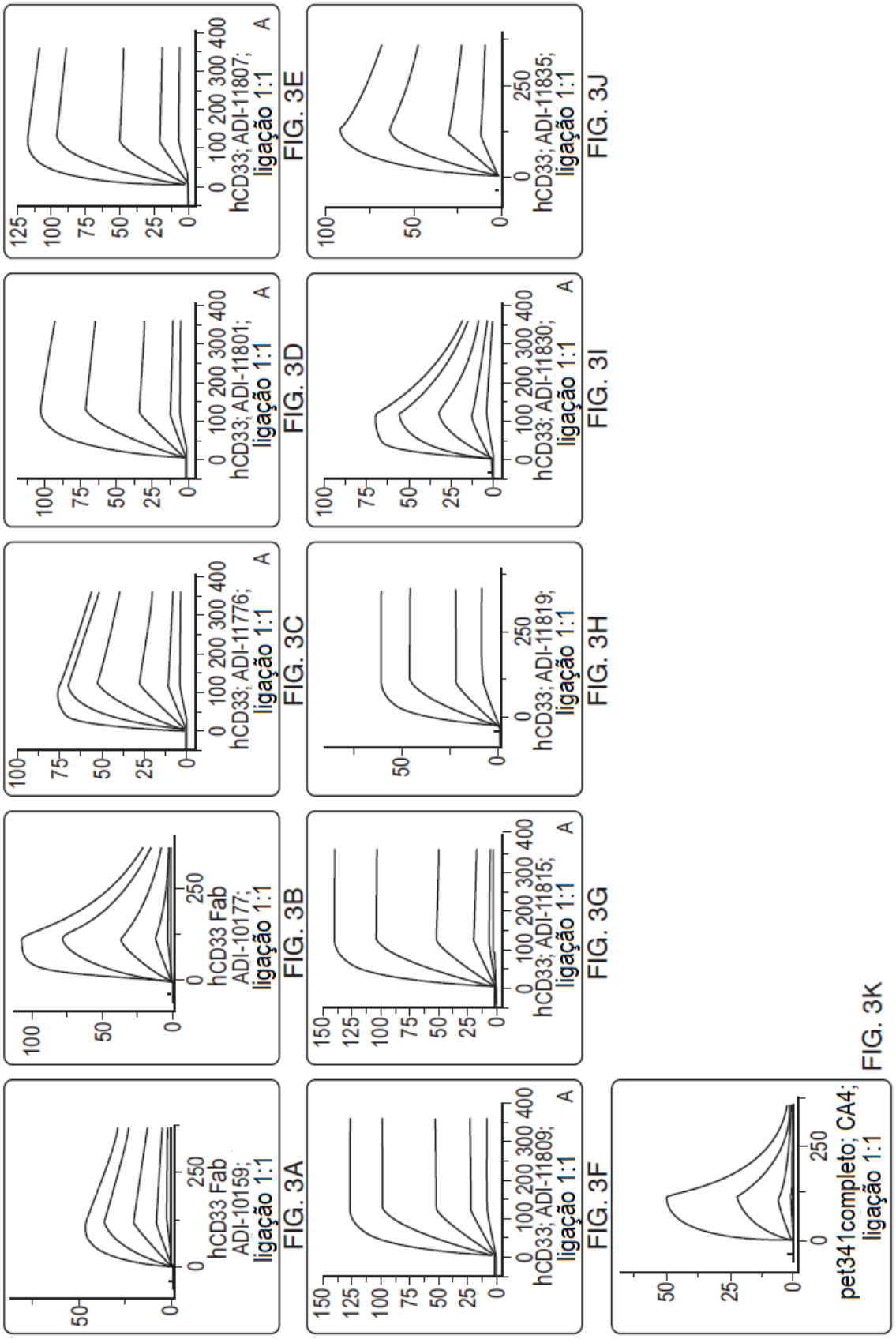


FIG. 3A FIG. 3B FIG. 3C FIG. 3D FIG. 3E

FIG. 3F FIG. 3G FIG. 3H FIG. 3I FIG. 3J

FIG. 3K

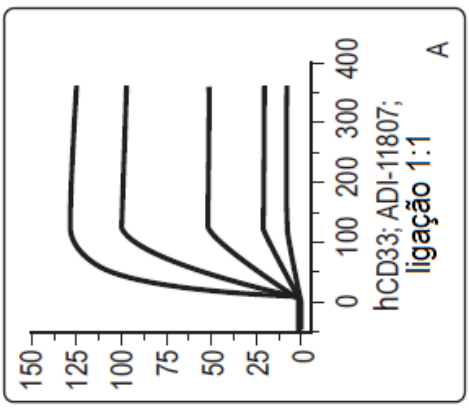


FIG. 4D

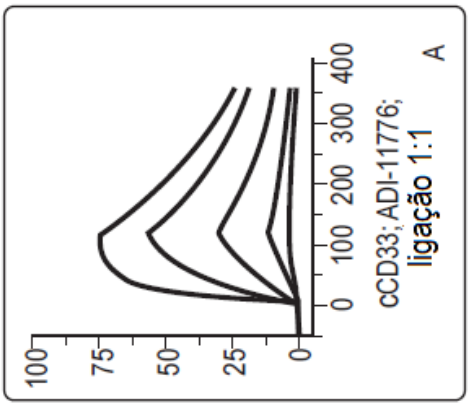


FIG. 4C

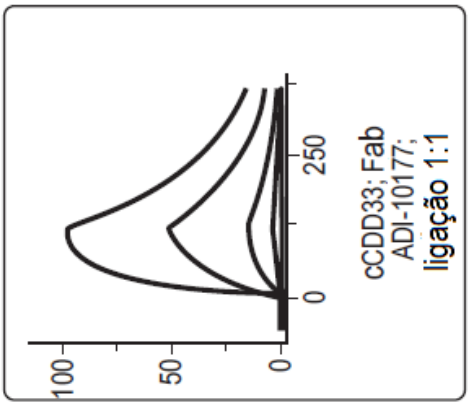


FIG. 4B

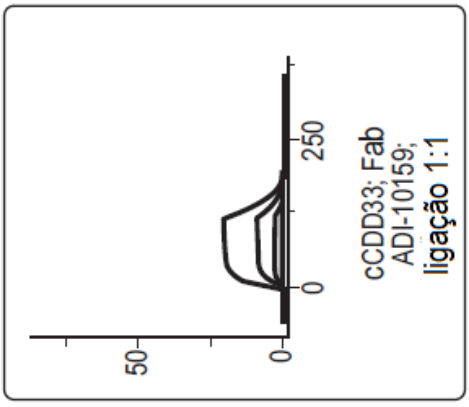


FIG. 4A

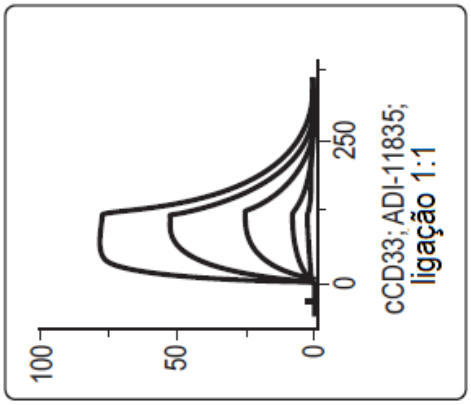


FIG. 4H

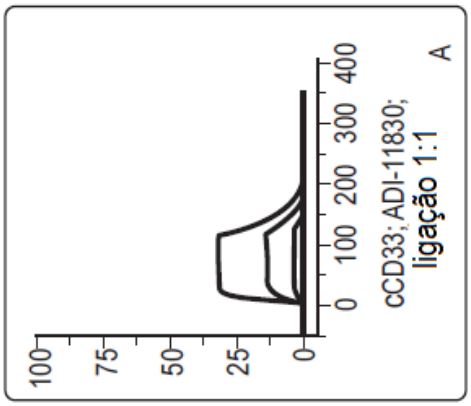


FIG. 4G

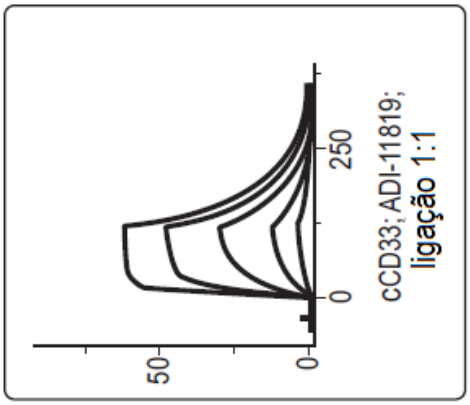


FIG. 4F

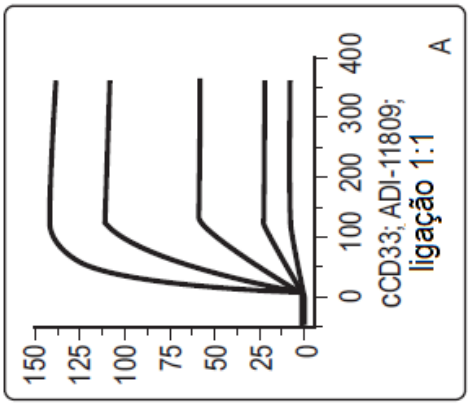


FIG. 4E

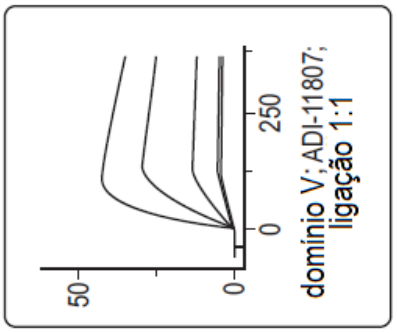


FIG. 5A

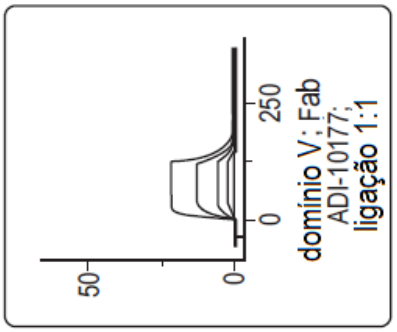


FIG. 5B

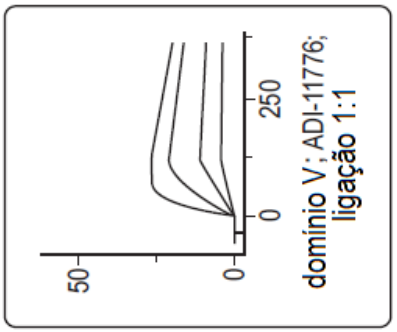


FIG. 5C

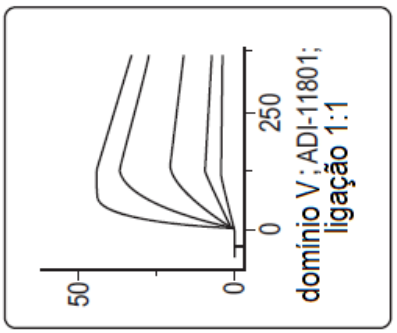


FIG. 5D

FIG. 5E

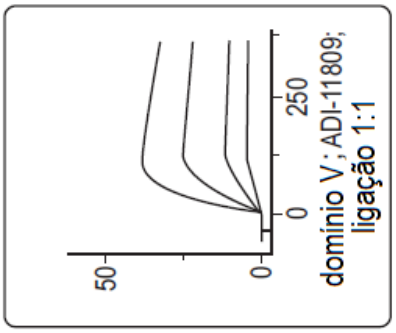


FIG. 5F

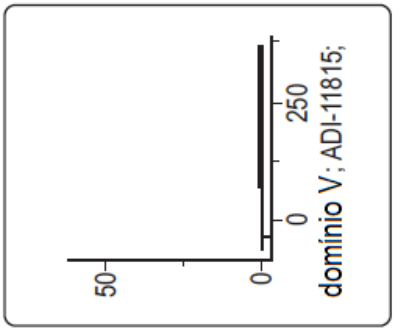


FIG. 5G

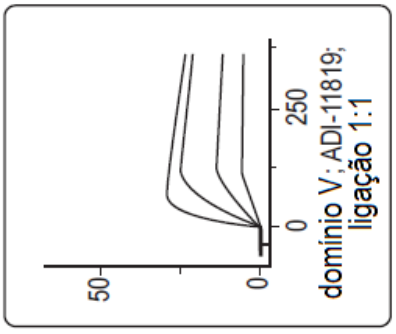


FIG. 5H

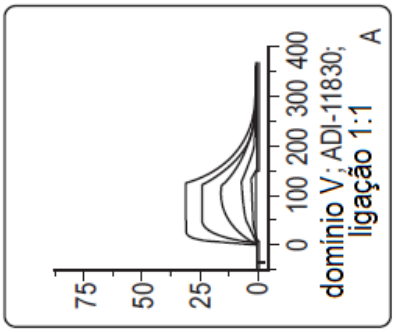


FIG. 5I

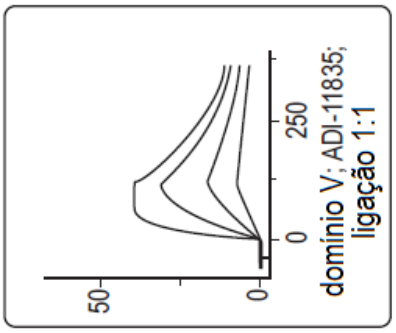


FIG. 5J

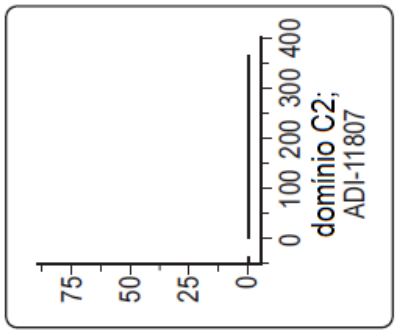


FIG. 5K

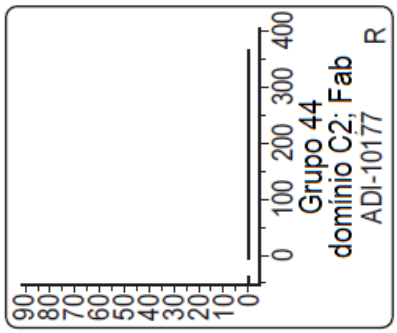


FIG. 5L

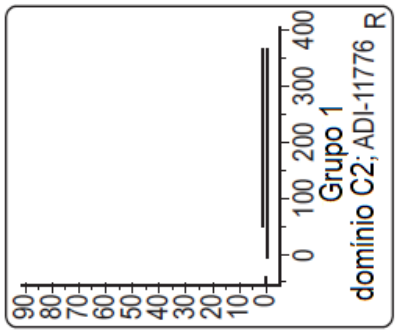


FIG. 5M

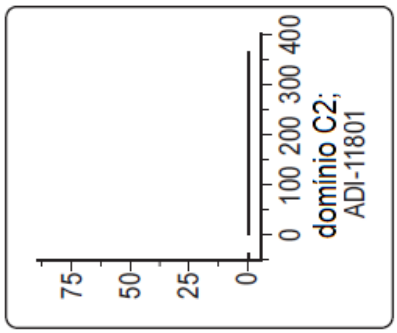


FIG. 5N

FIG. 5O

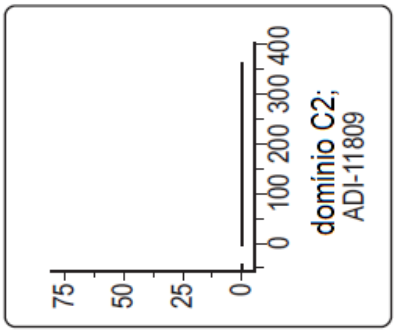


FIG. 5P

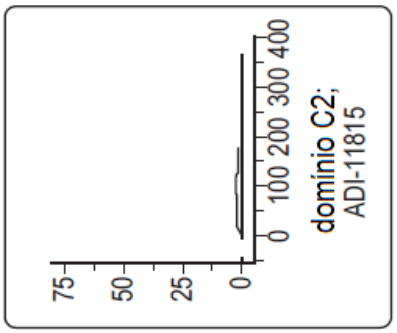


FIG. 5Q

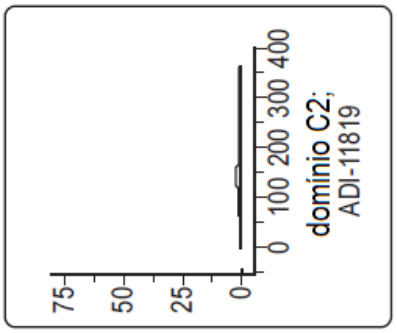


FIG. 5R

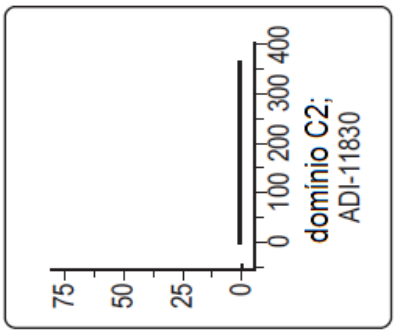


FIG. 5S

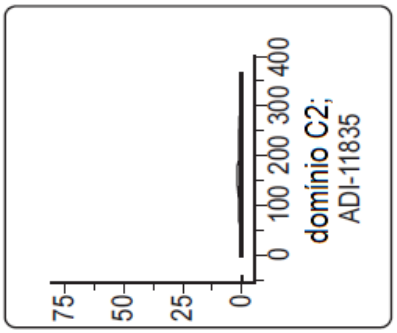


FIG. 5T

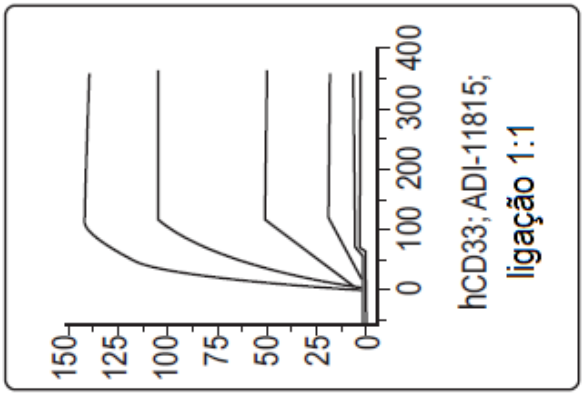


FIG. 6A

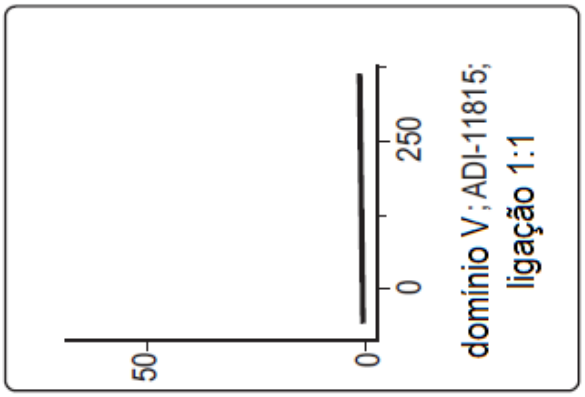


FIG. 6B

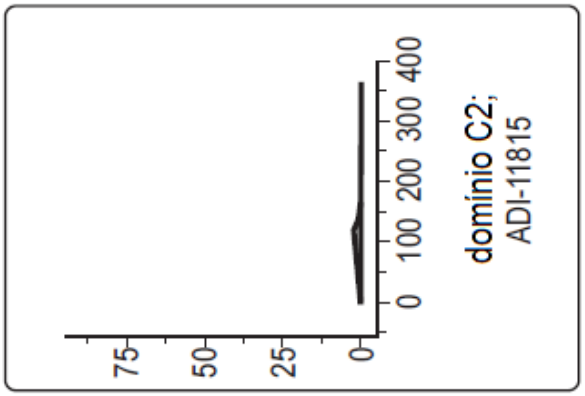


FIG. 6C

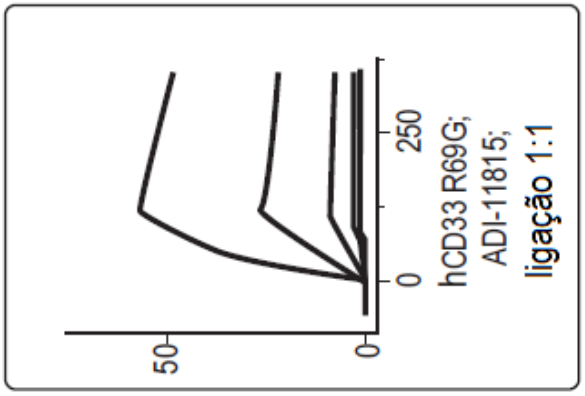


FIG. 6D

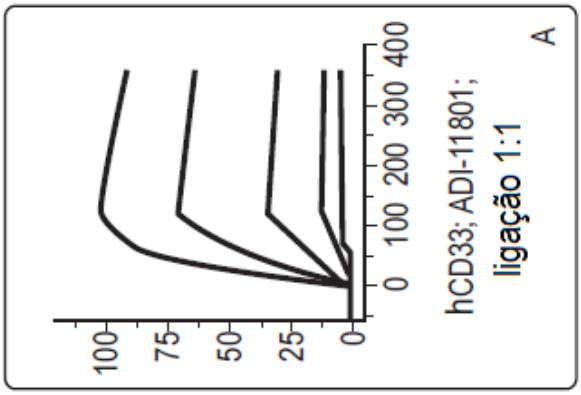


FIG.7A

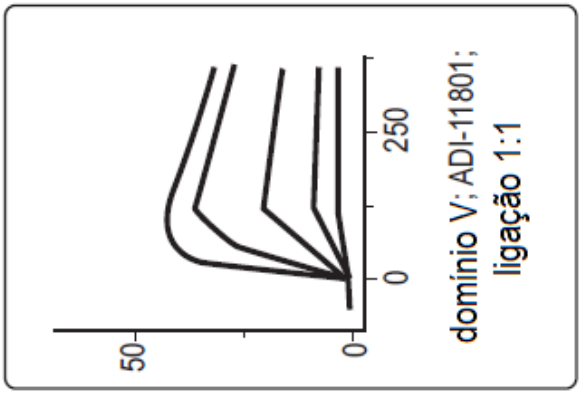


FIG. 7B

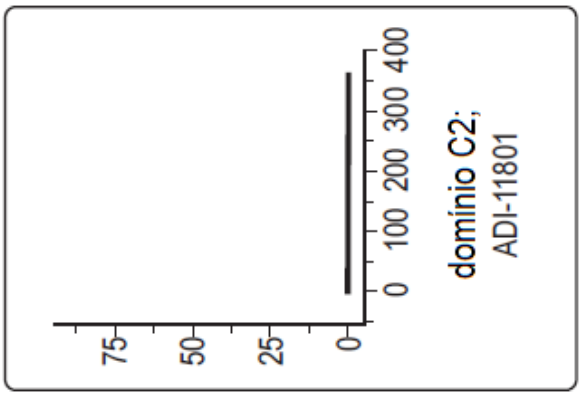


FIG. 7C

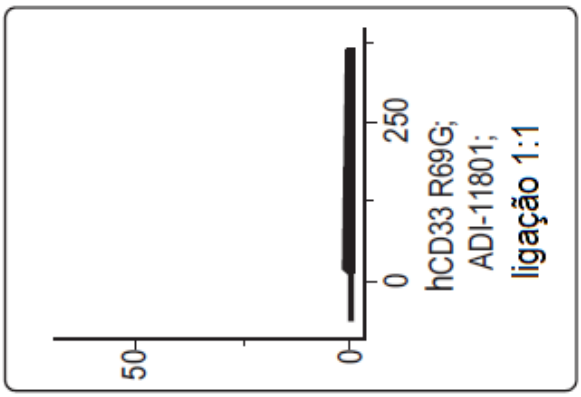


FIG. 7D

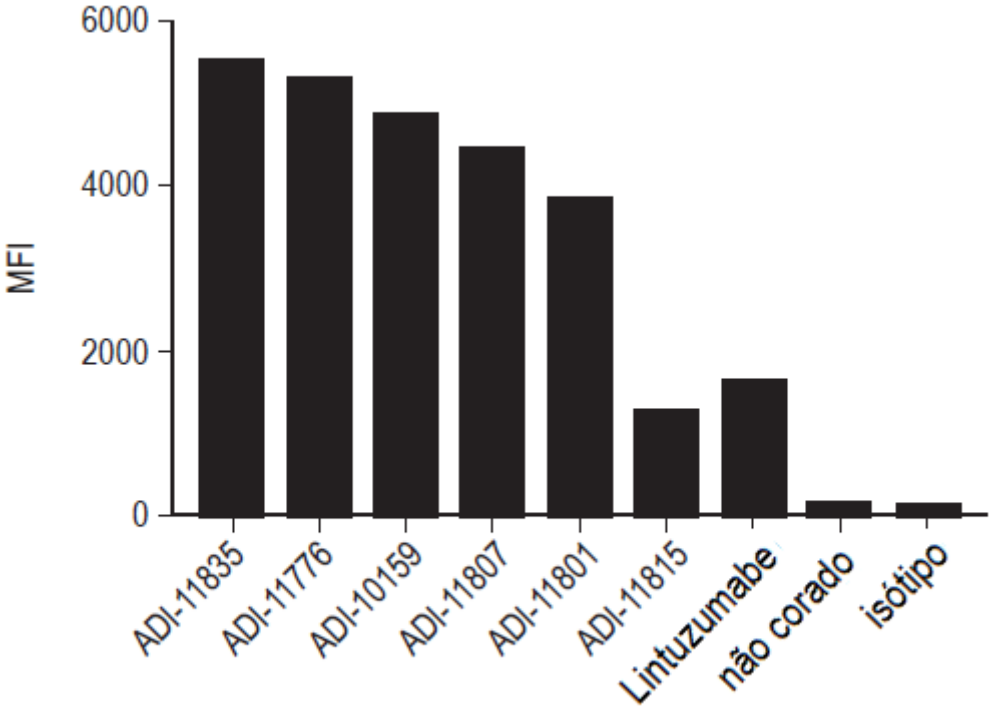

6000
4000
2000
0
MFI
ADI-11835
ADI-11776
ADI-10159
ADI-11807
ADI-11801
ADI-11815
Lintuzumabe
não corado
isótipo

FIG. 8

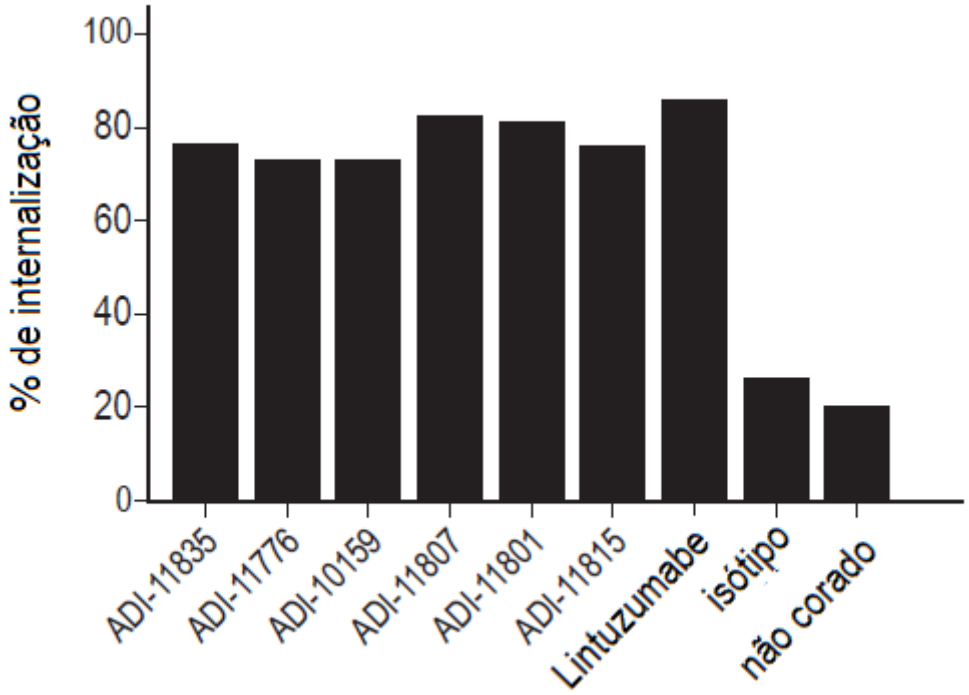

100
80
60
40
20
0
% de internalização
ADI-11835
ADI-11776
ADI-10159
ADI-11807
ADI-11801
ADI-11815
Lintuzumabe
isótipo
não corado

FIG. 9

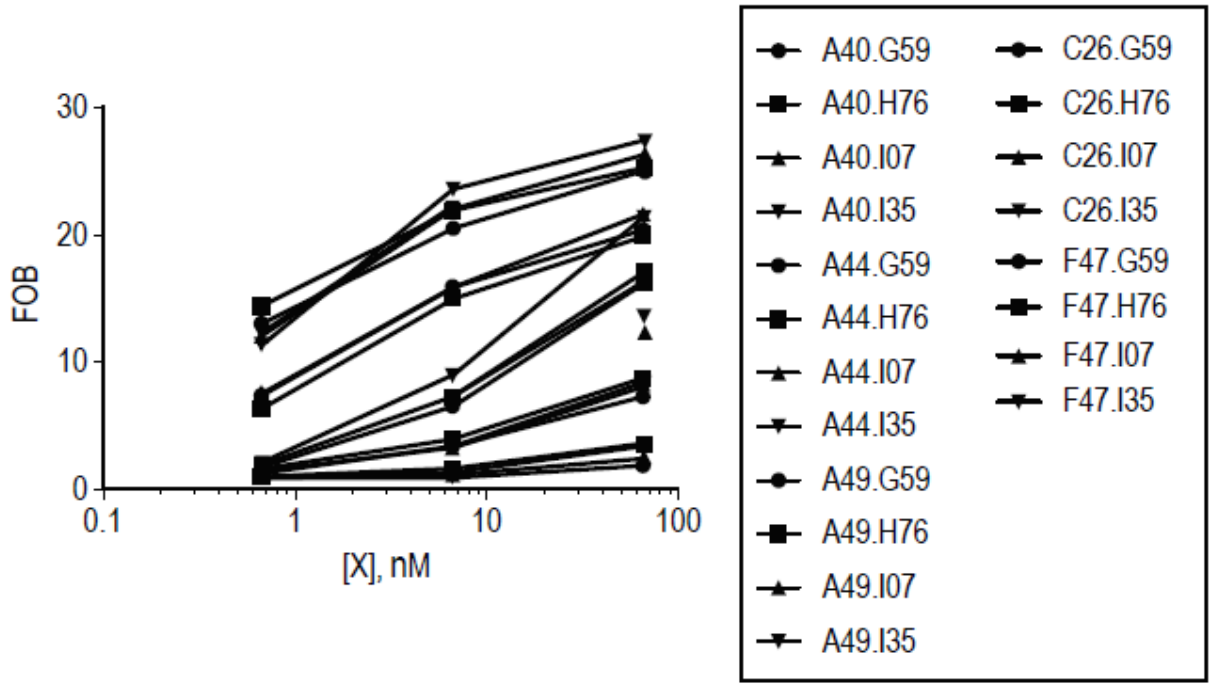


FIG. 10A

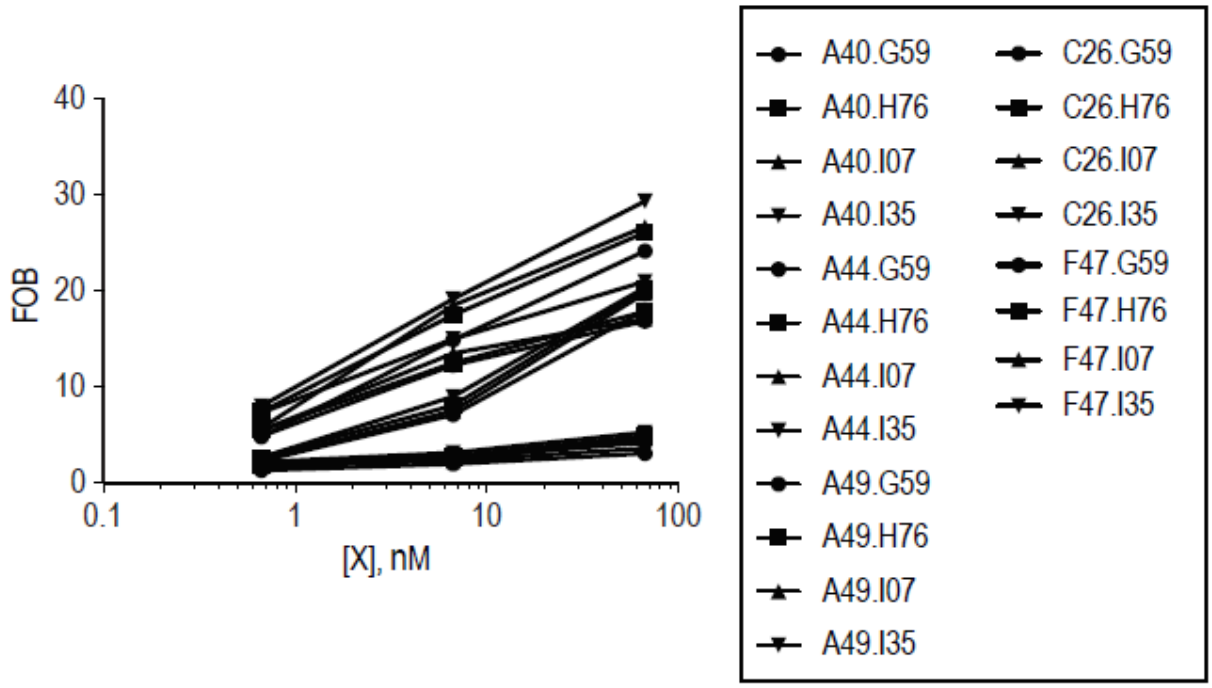


FIG. 10B

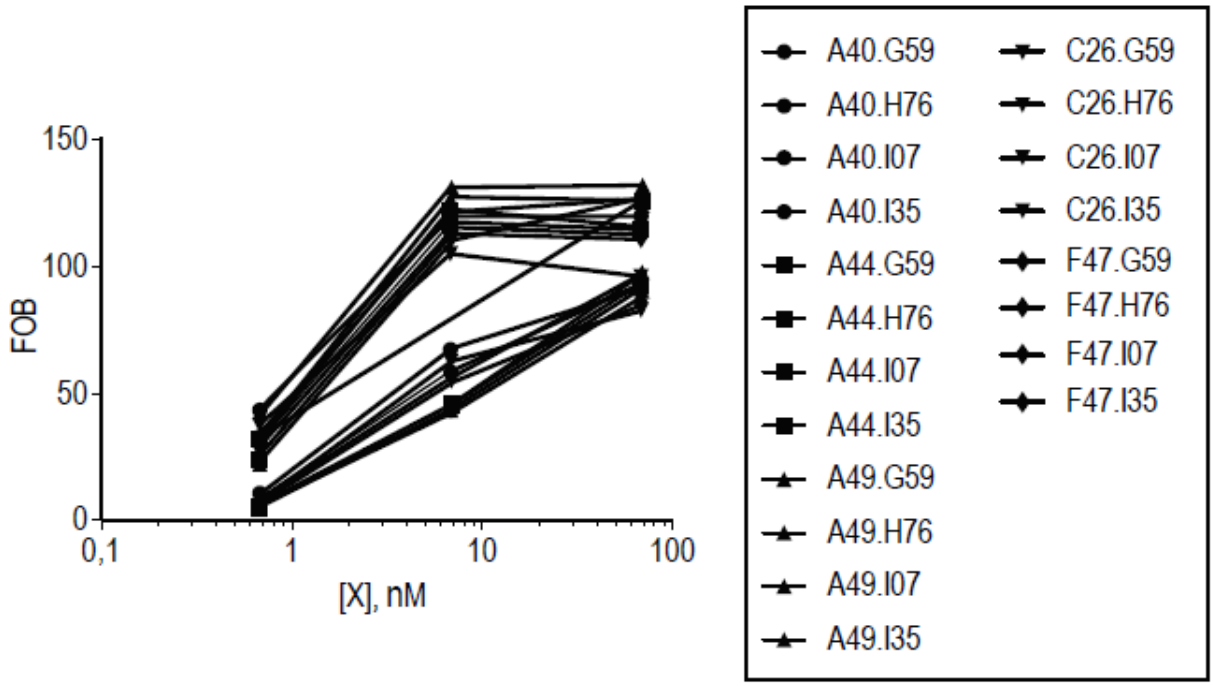

150
100
50
0
FOB
0,1
1
10
100
[X], nM
A40.G59
A40.H76
A40.I07
A40.I35
A44.G59
A44.H76
A44.I07
A44.I35
A49.G59
A49.H76
A49.I07
A49.I35
C26.G59
C26.H76
C26.I07
C26.I35
F47.G59
F47.H76
F47.I07
F47.I35

FIG. 11

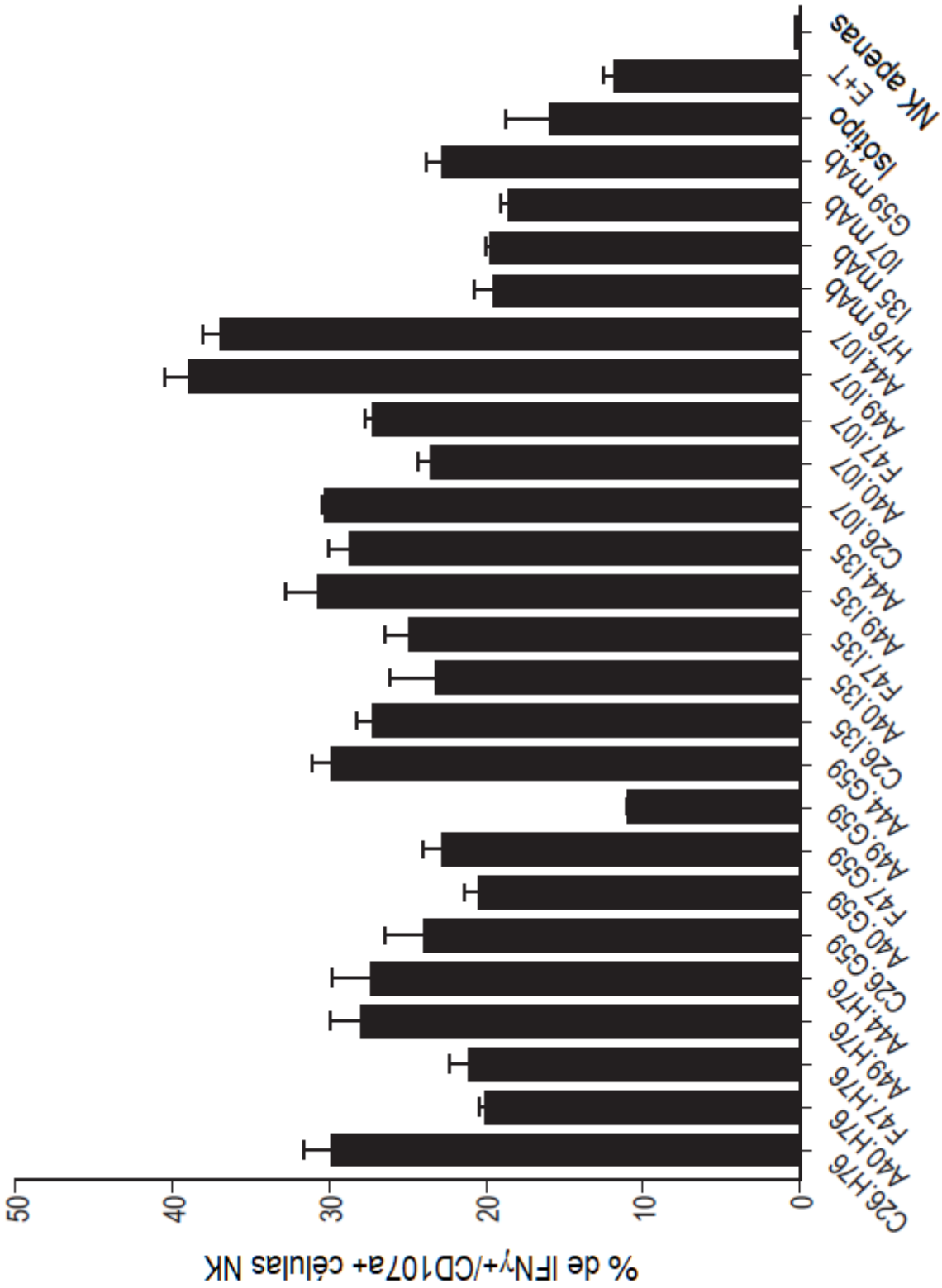

% de IFNγ+/CD107a+ células NK
0
10
20
30
40
50
C26.H76
A40.H76
F47.H76
A49.H76
A44.H76
C26.G59
A40.G59
F47.G59
A49.G59
A44.G59
C26.135
A40.135
F47.135
A49.135
A44.135
C26.107
A40.107
F47.107
A49.107
A44.107
H76 mAb
135 mAb
107 mAb
G59 mAb
Isotipo
E+T
NK apenas

FIG. 12

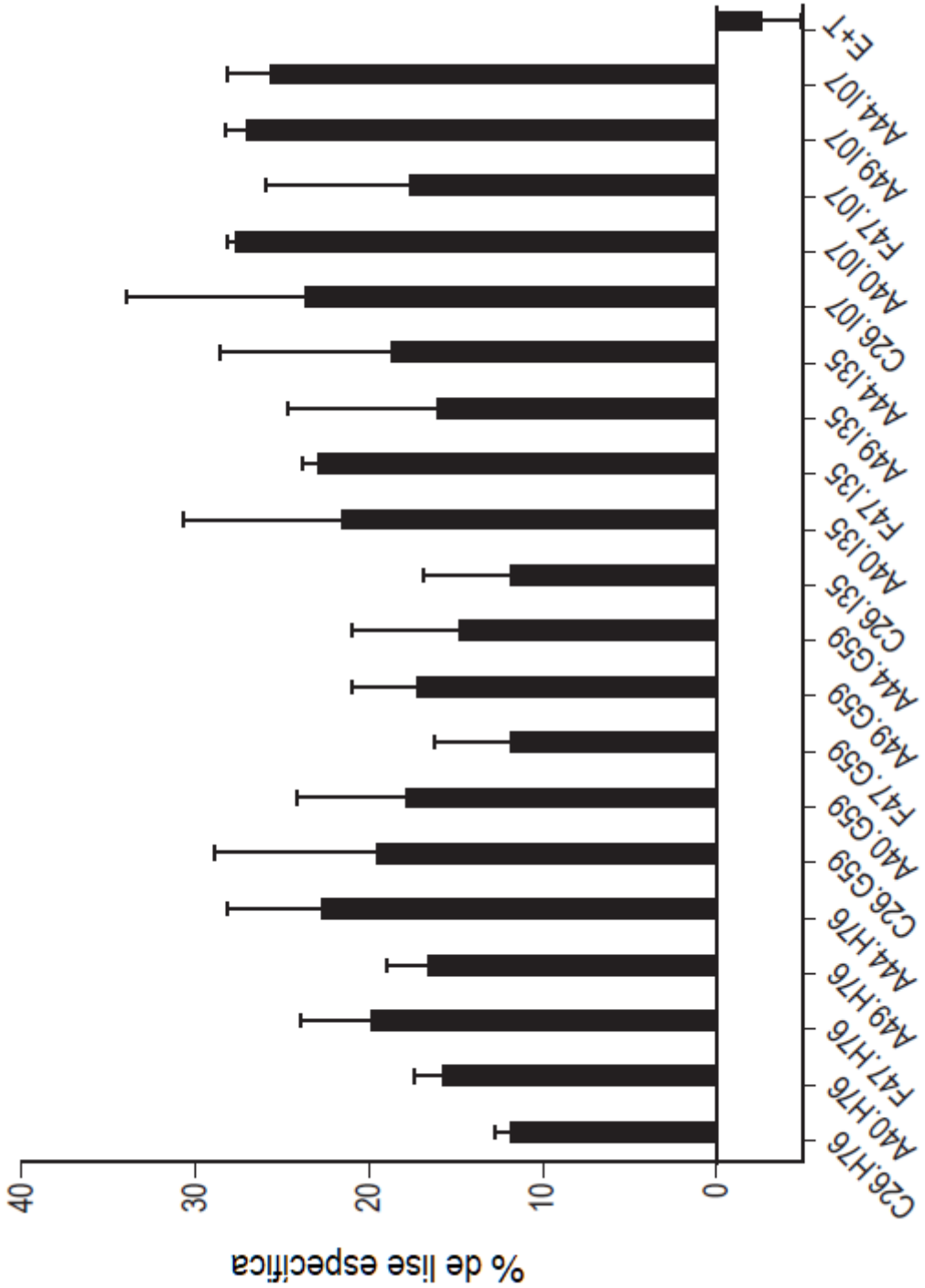

% de lise específica
40
30
20
10
0
C26.H76
A40.H76
F47.H76
A49.H76
A44.H76
C26.G59
A40.G59
F47.G59
A49.G59
A44.G59
C26.135
A40.135
F47.135
A49.135
A44.135
C26.107
A40.107
F47.107
A49.107
A44.107
E+T

FIG. 13

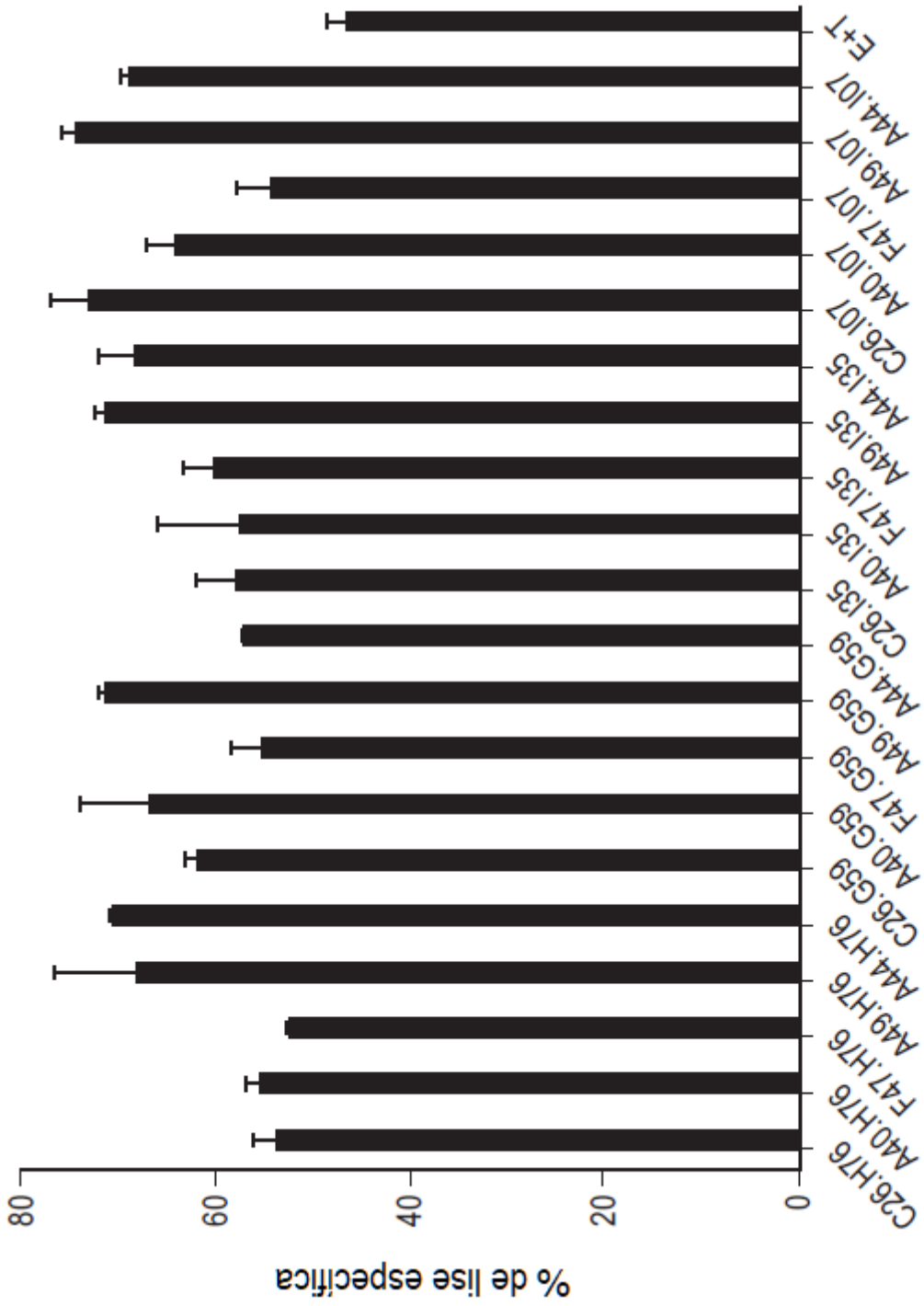

% de lise específica
0
20
40
60
80
C26.H76
A40.H76
F47.H76
A49.H76
A44.H76
C26.G59
A40.G59
F47.G59
A49.G59
A44.G59
C26.I35
A40.I35
F47.I35
A49.I35
A44.I35
C26.I07
A40.I07
F47.I07
A49.I07
A44.I07
E+T

FIG. 14

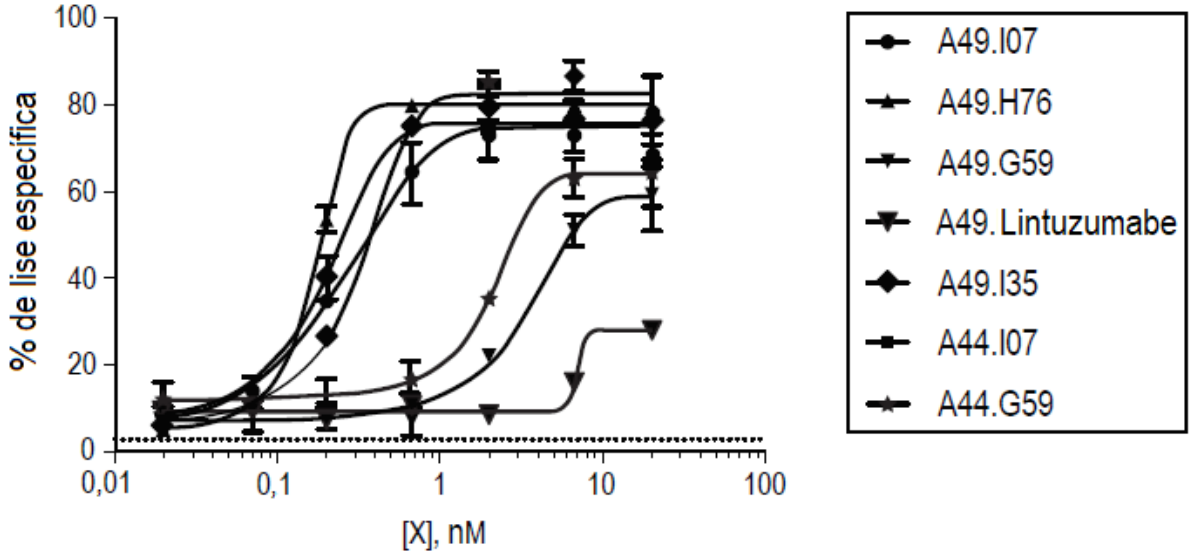


FIG. 15A

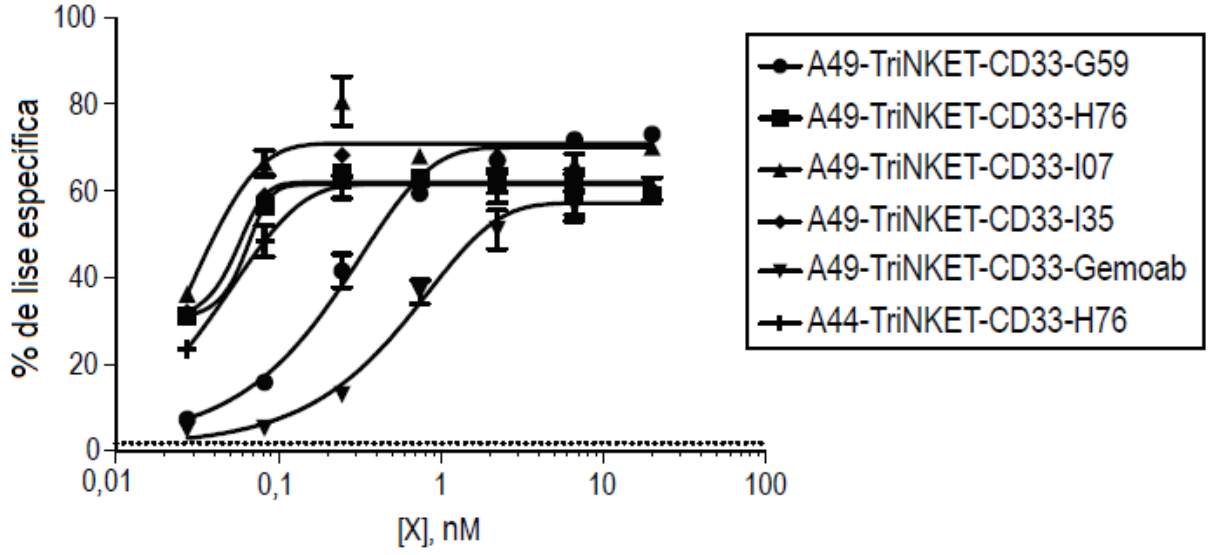


FIG. 15B

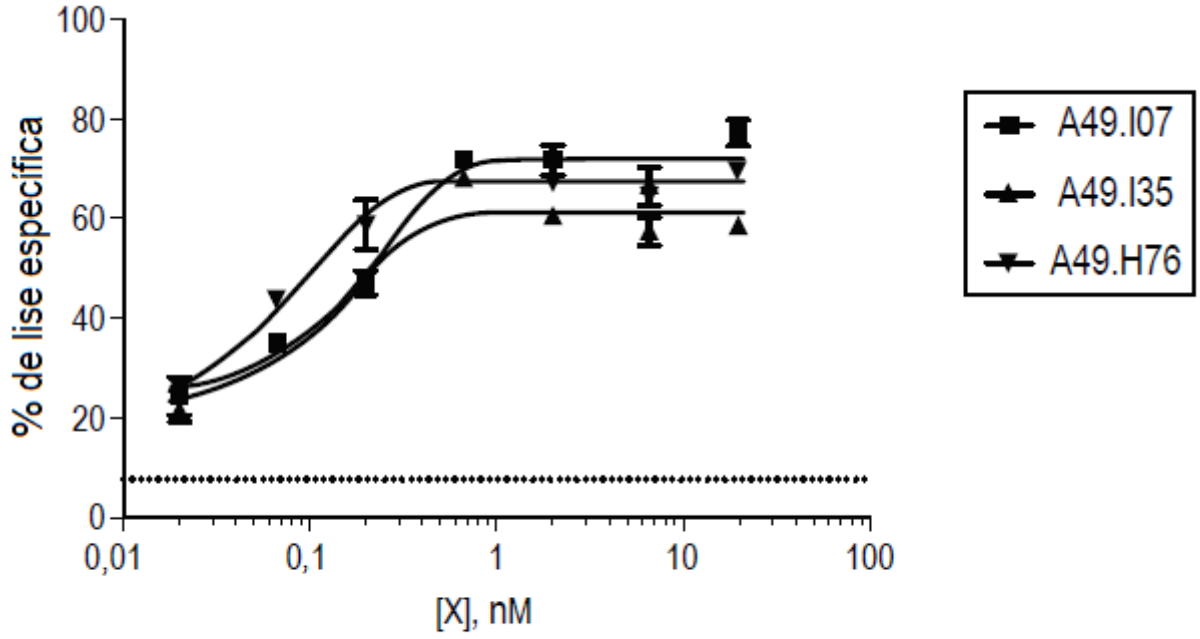

100
80
60
40
20
0
% de lise específica
0,01
0,1
1
10
100
[X], nM
A49.I07
A49.I35
A49.H76

FIG. 16

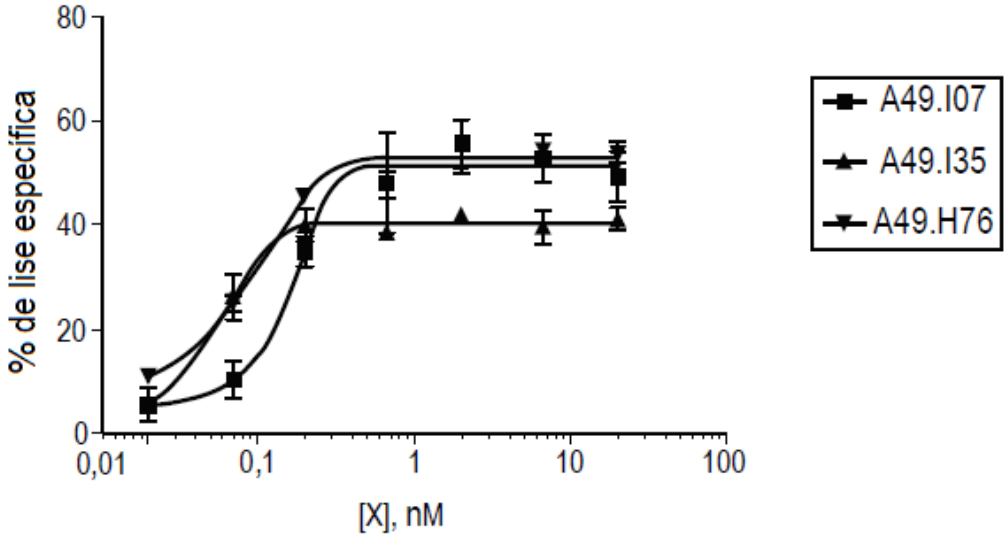


FIG. 17A

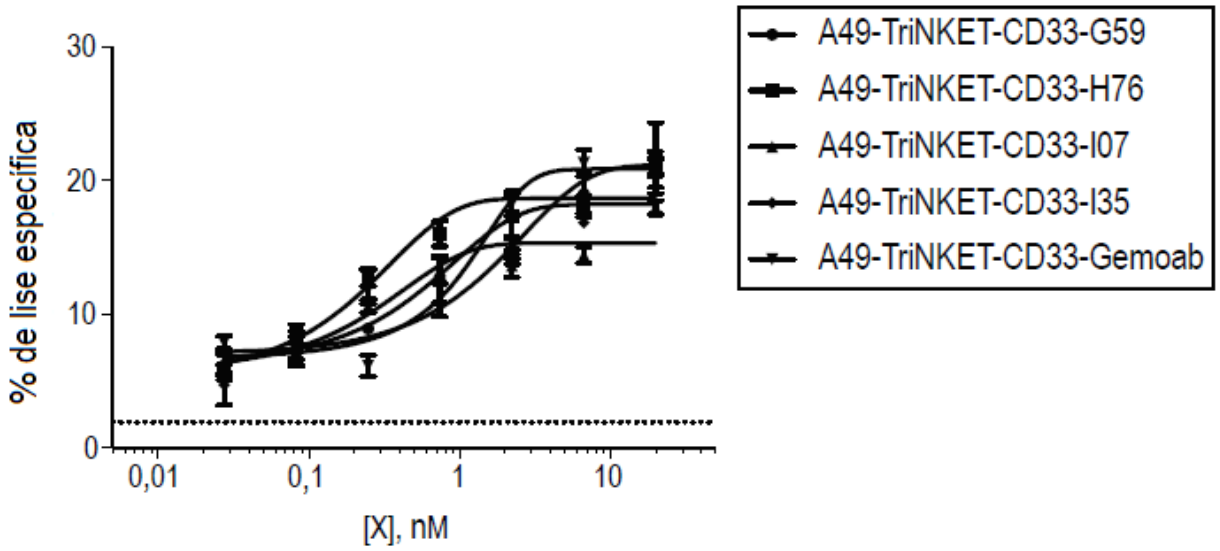


FIG. 17B

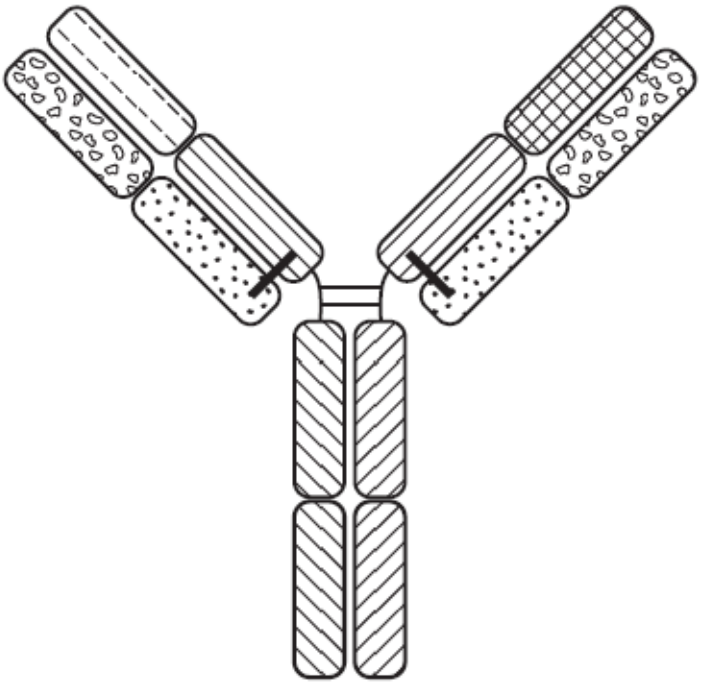


FIG. 18

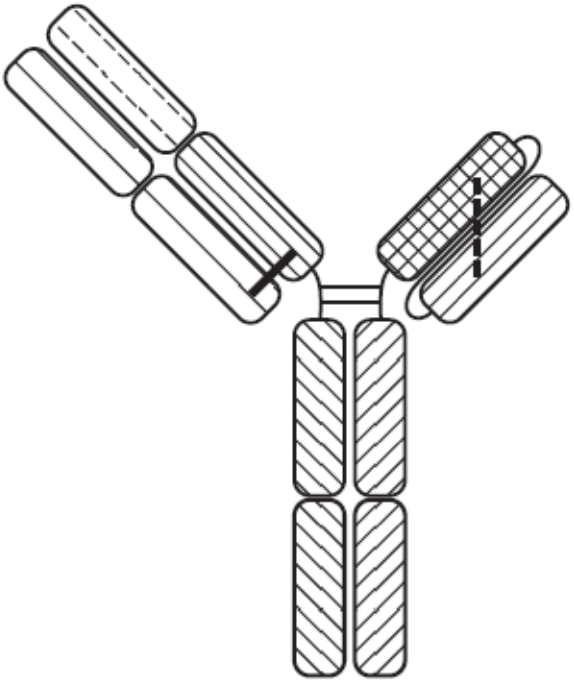


FIG. 19

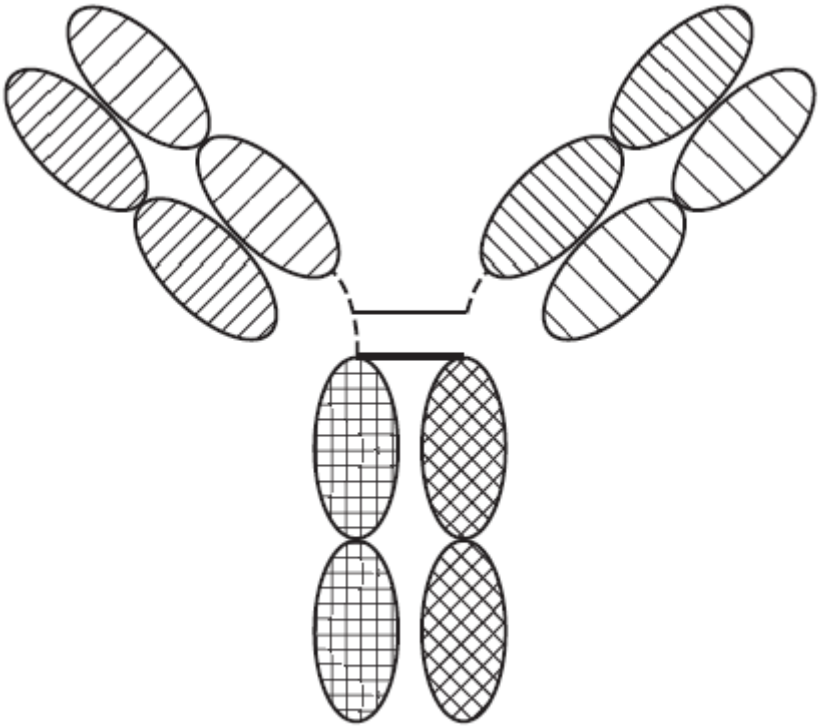


FIG. 20

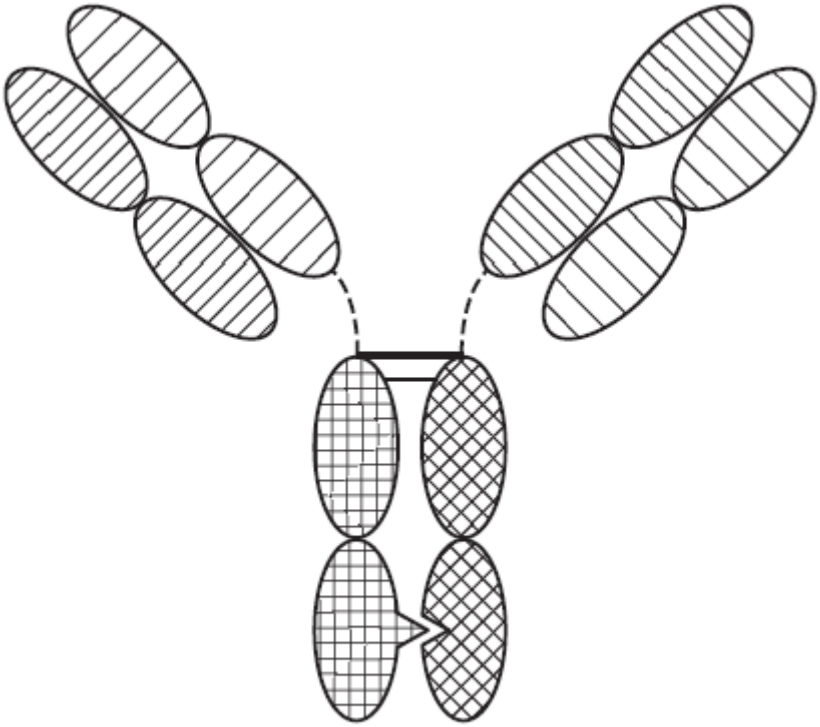


FIG. 21

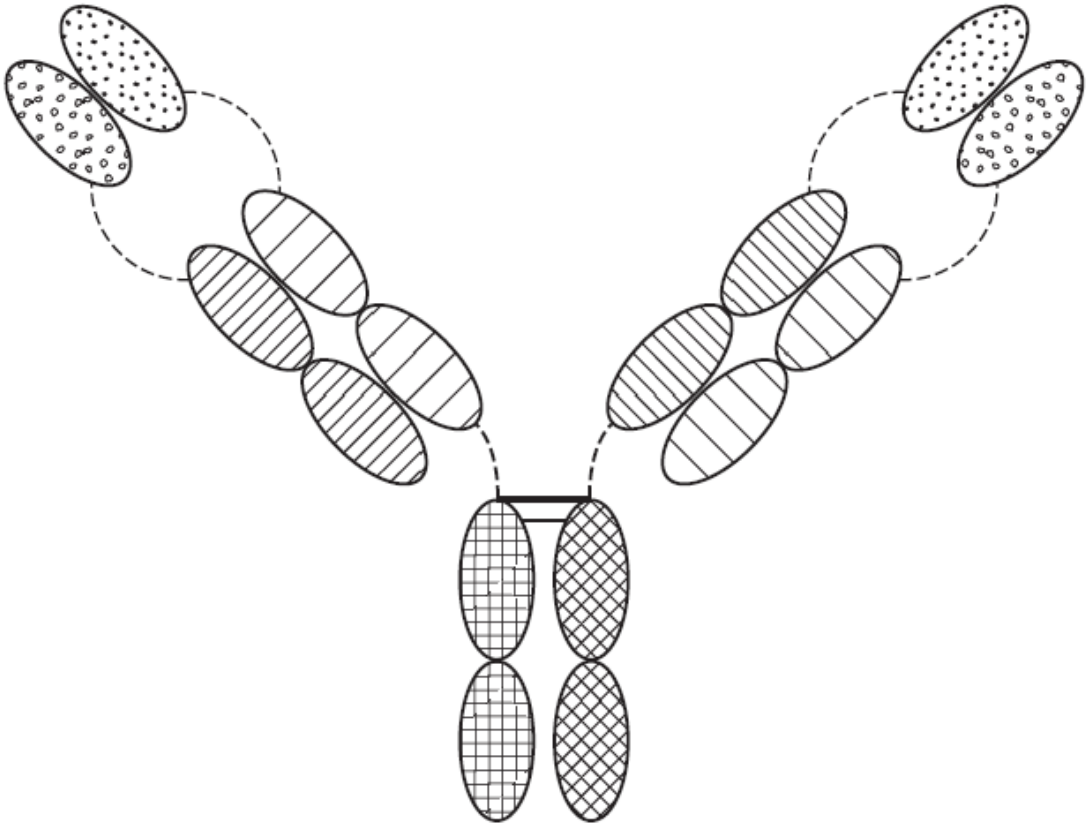


FIG. 22

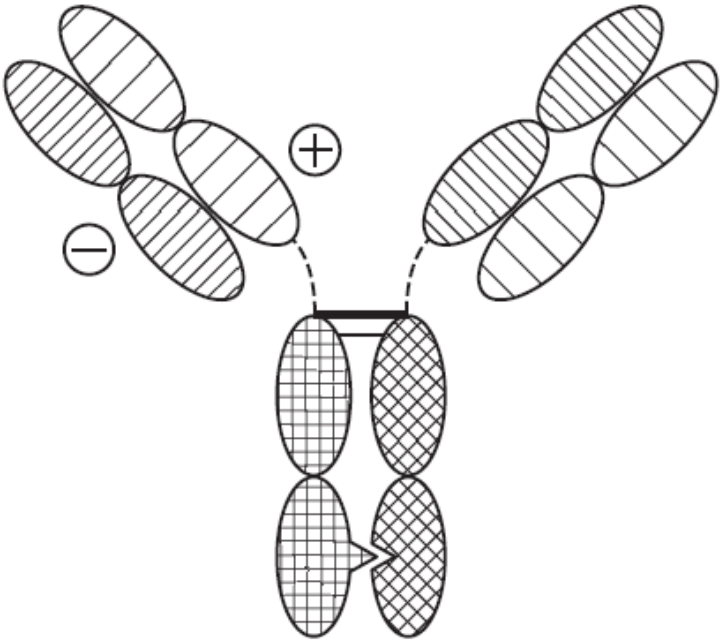


FIG. 23

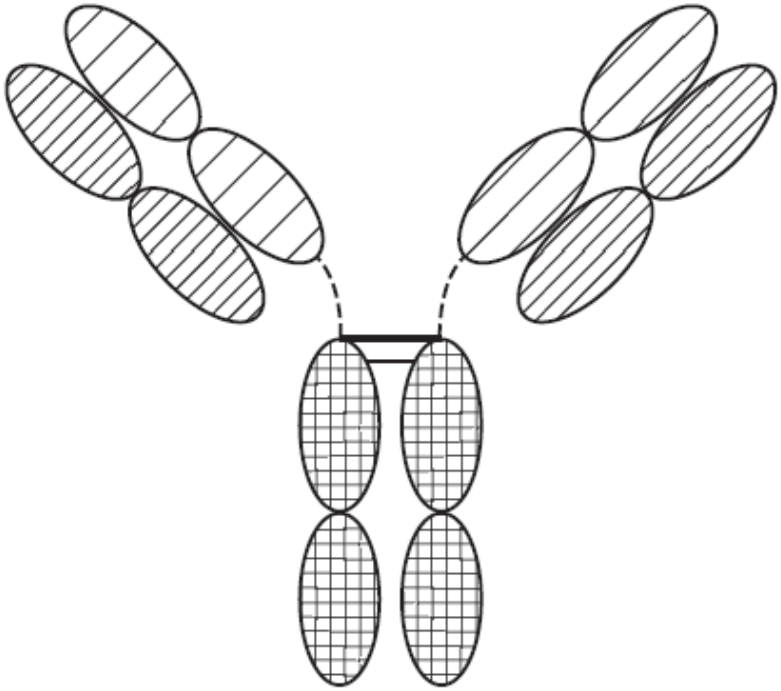


FIG. 24

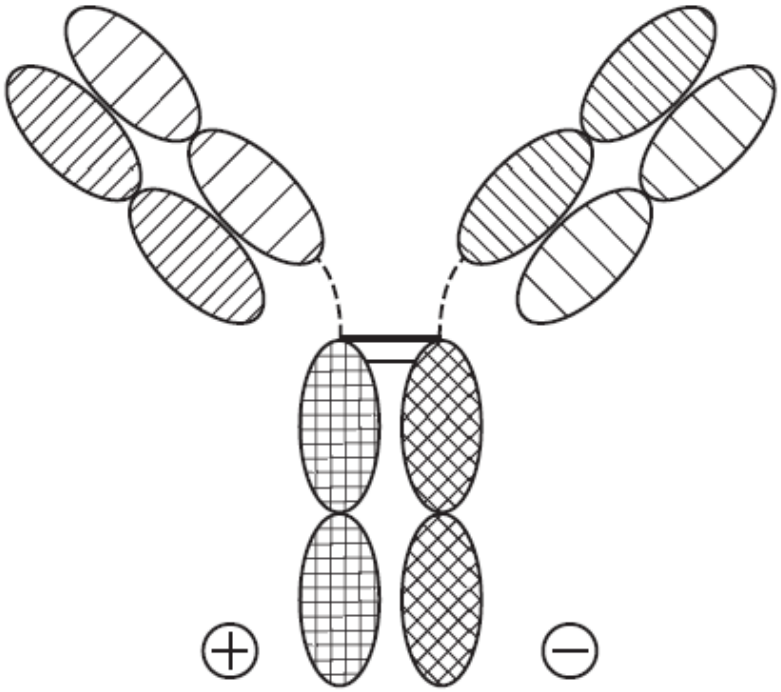


FIG. 25

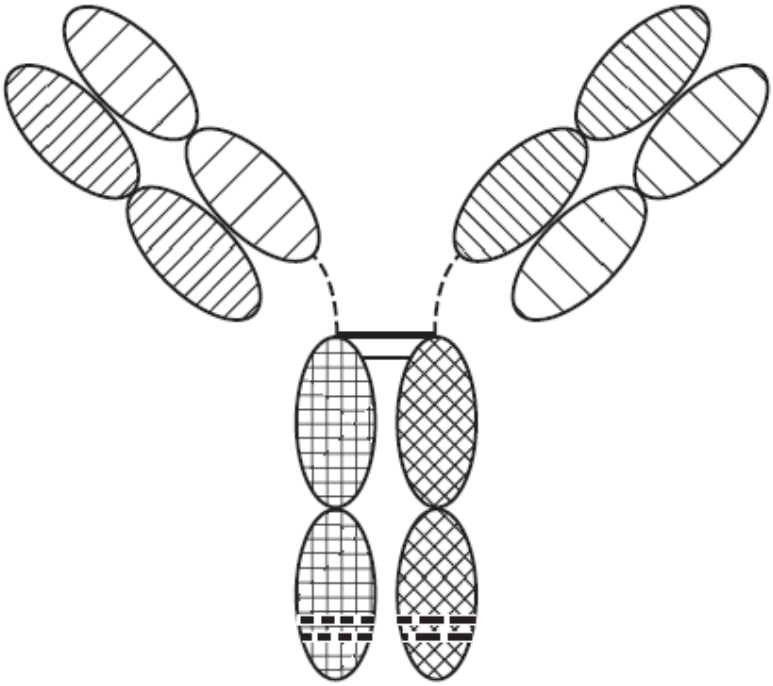


FIG. 26

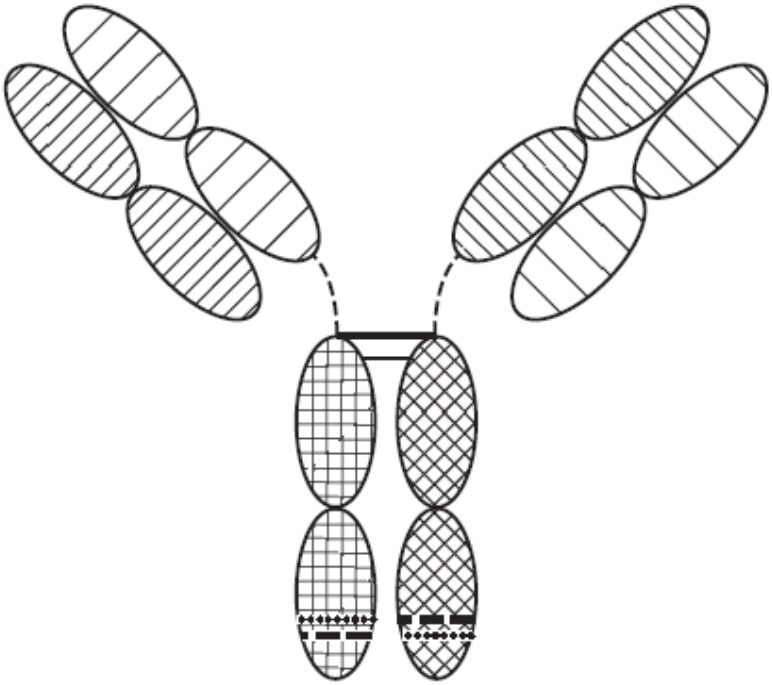


FIG. 27

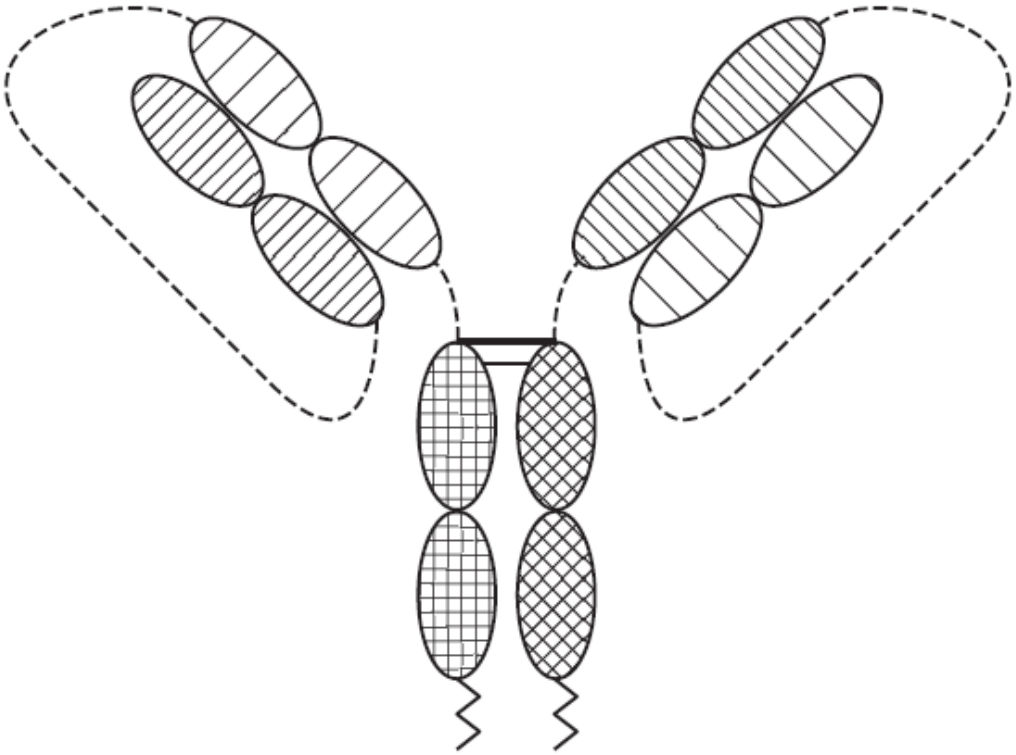


FIG. 28

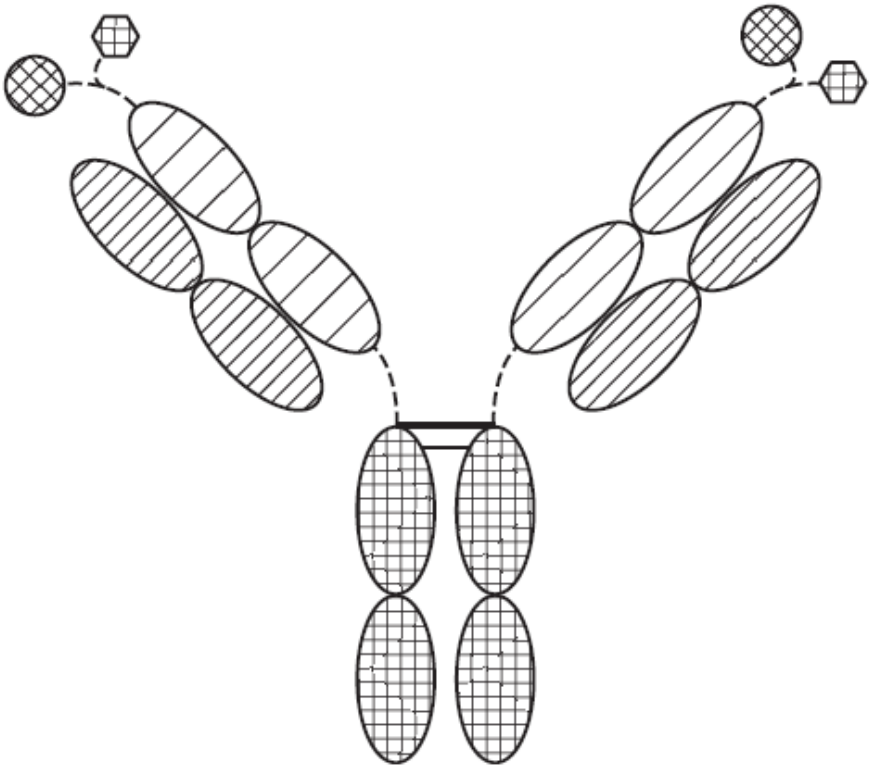


FIG. 29

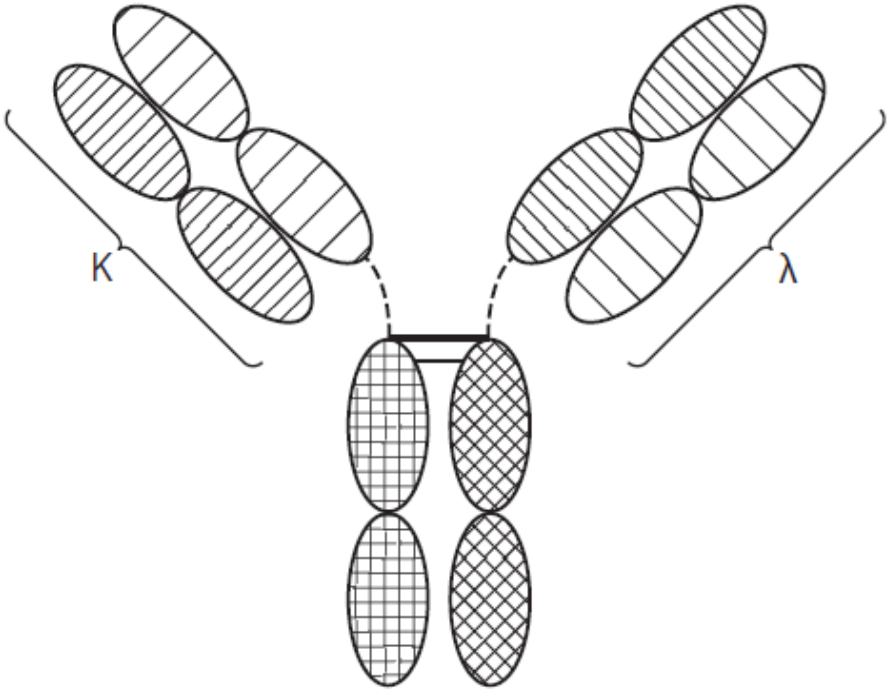


FIG. 30A

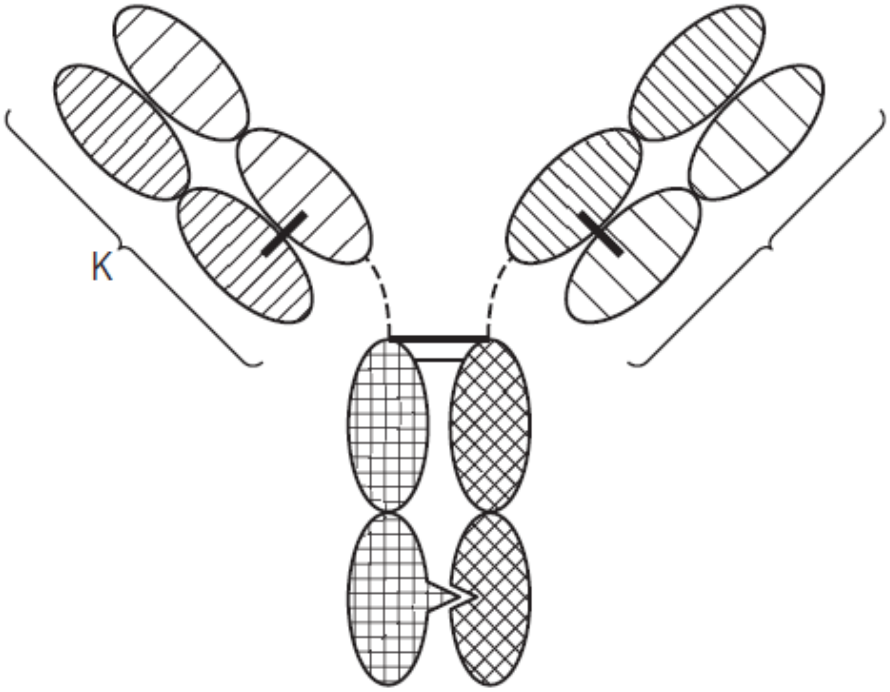


FIG. 30B

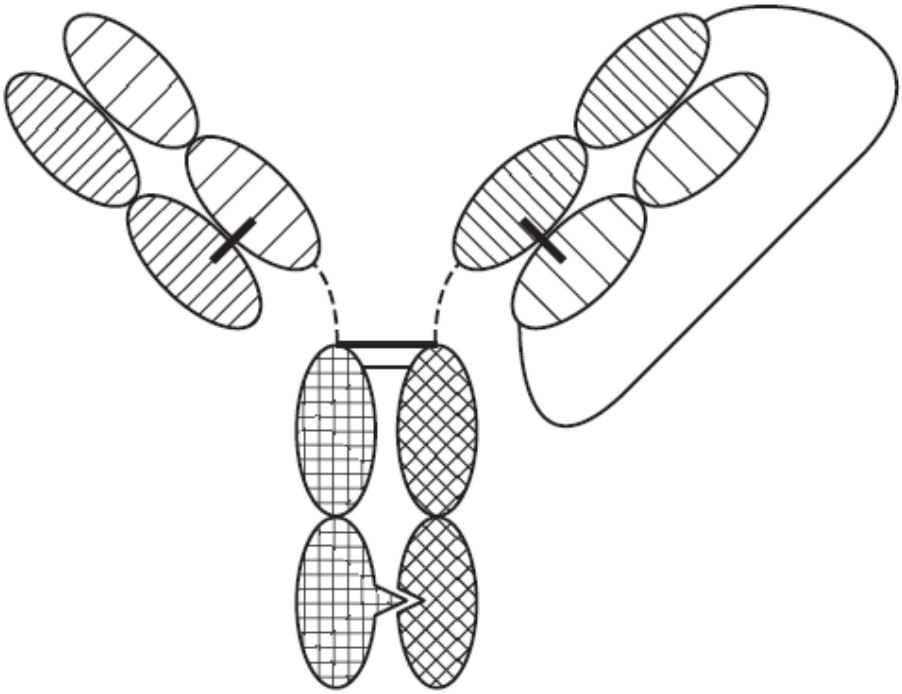


FIG. 31

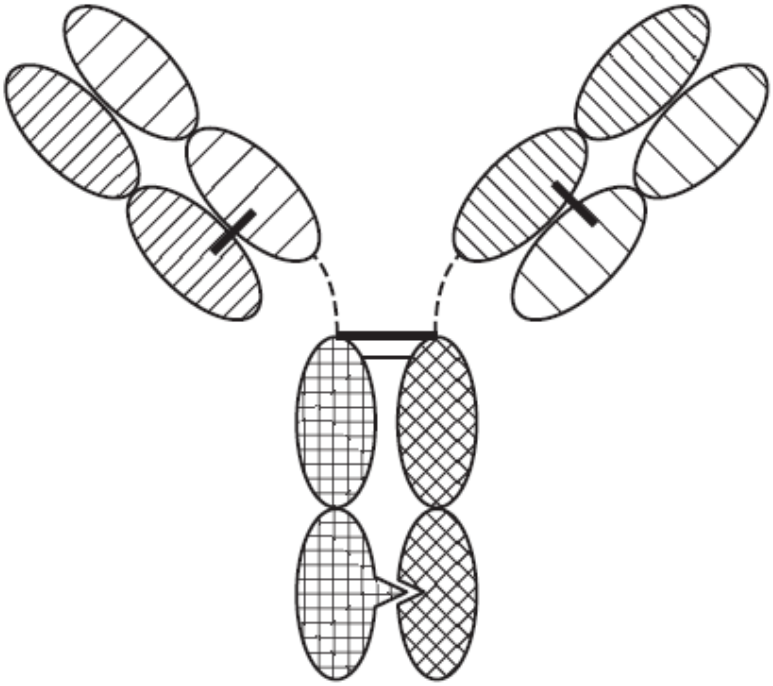


FIG. 32

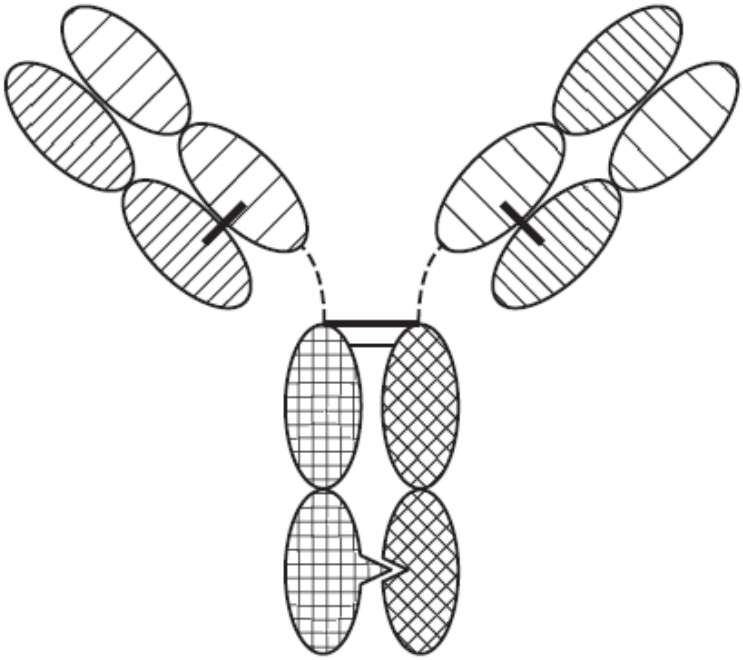


FIG. 33

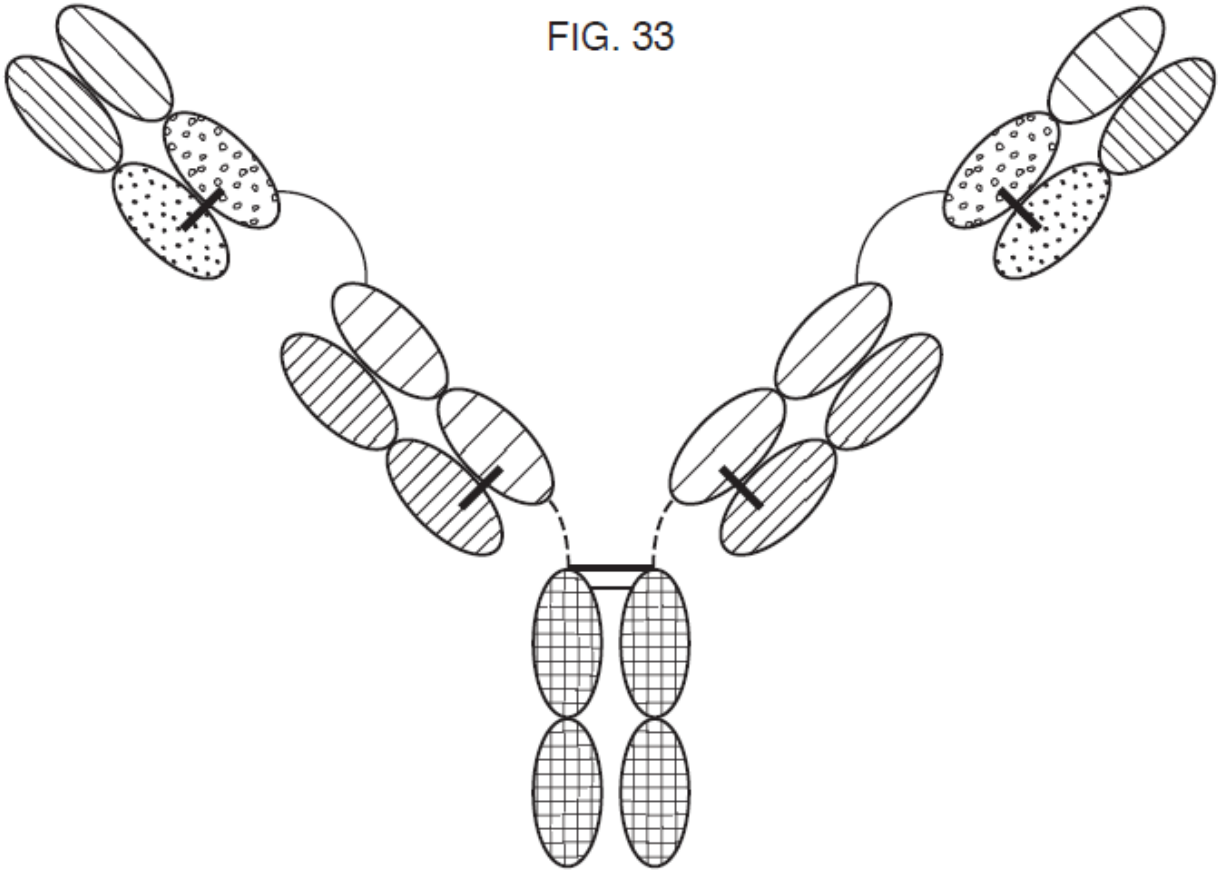


FIG. 34

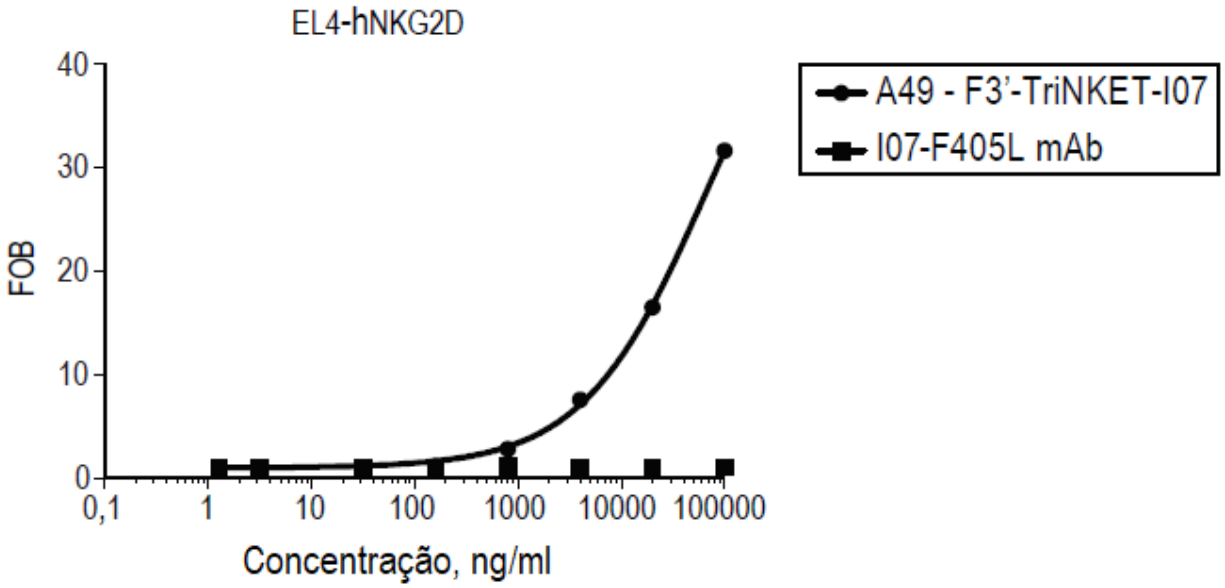

EL4-hNKG2D
40
30
20
10
0
FOB
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
Concentração, ng/ml
A49 - F3'-TriNKET-I07
I07-F405L mAb

FIG. 35

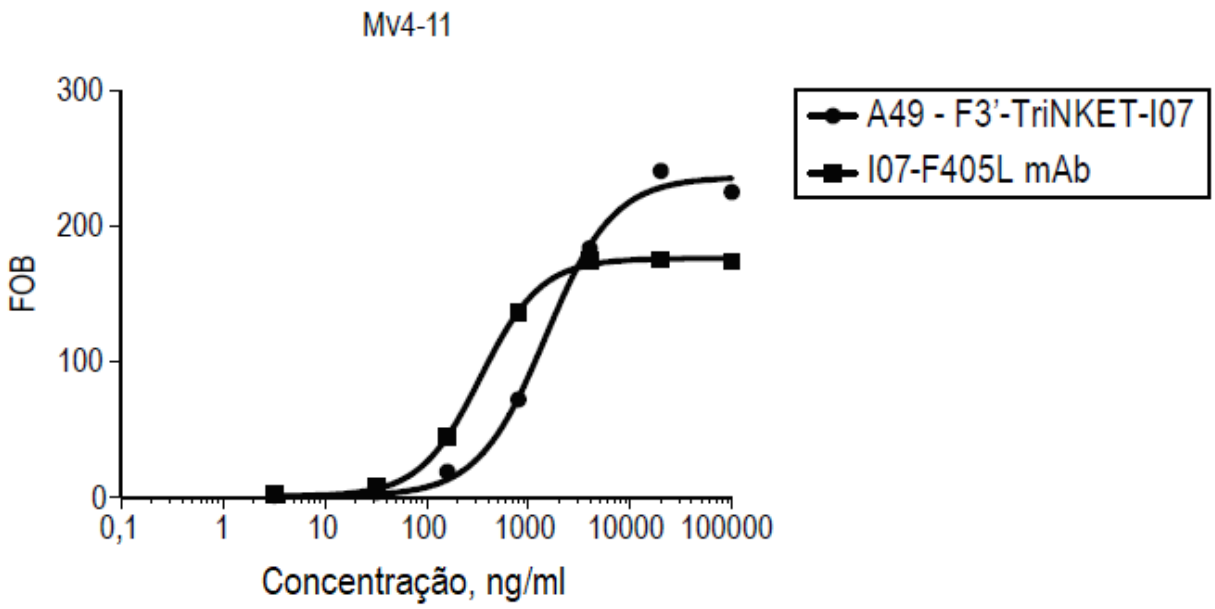


FIG. 36A

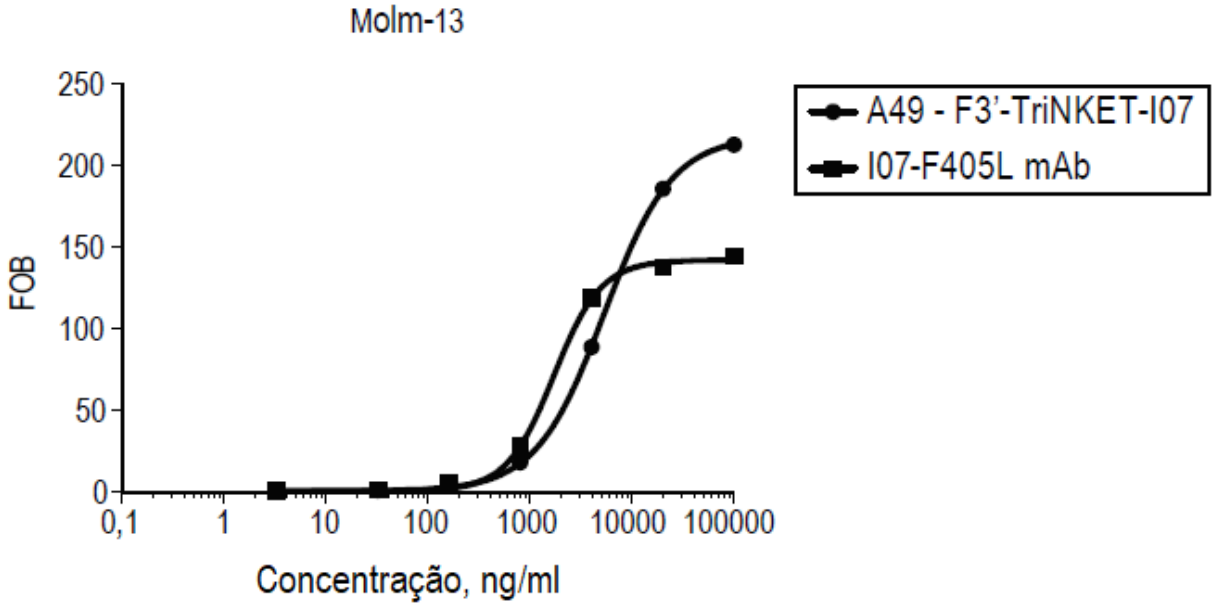


FIG. 36B

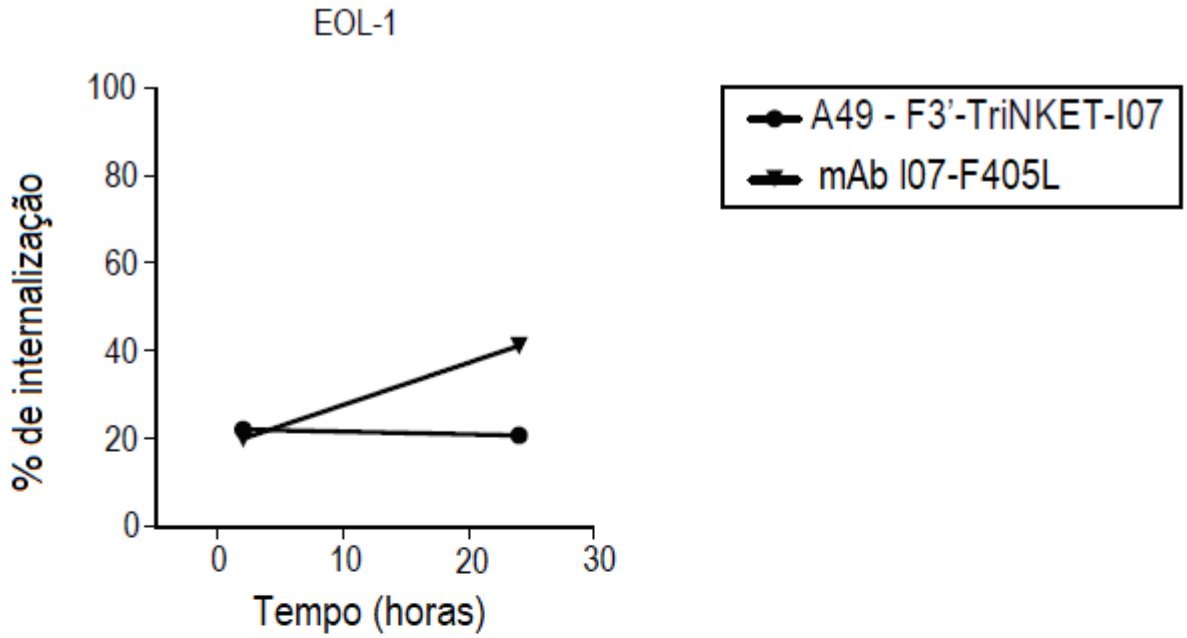


FIG. 37A

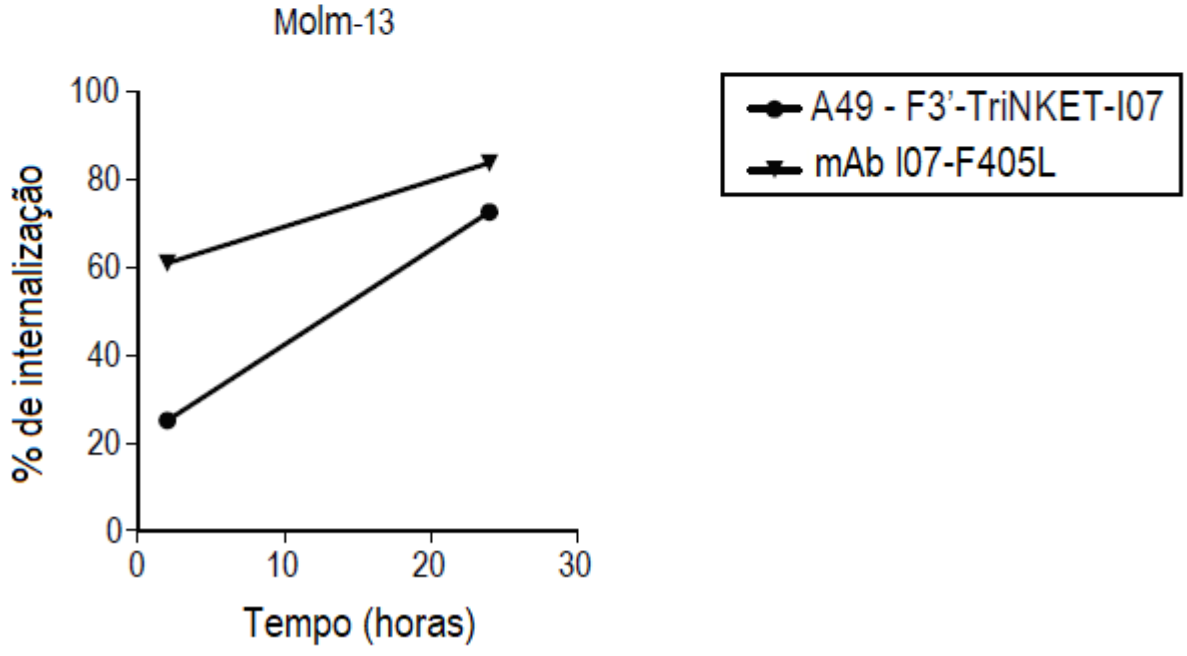


FIG. 37B

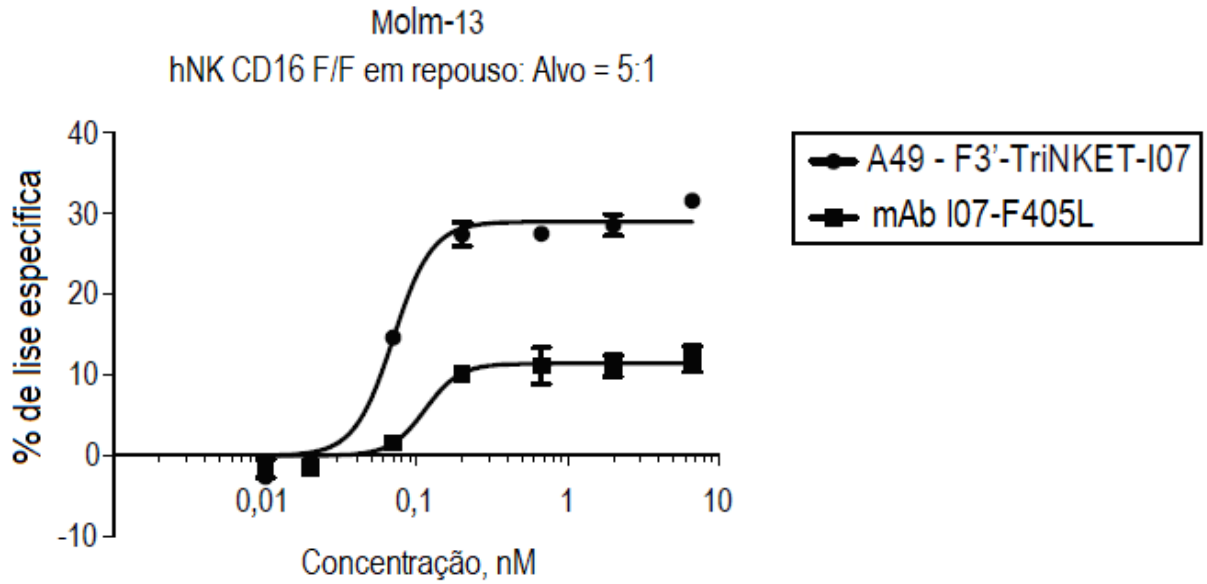


FIG. 38A

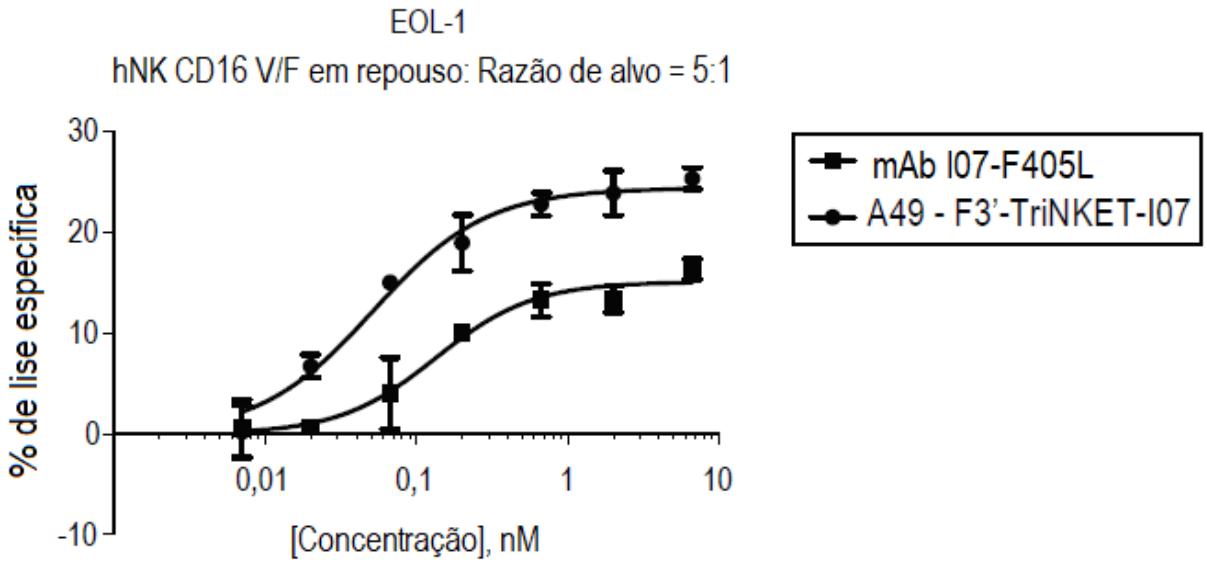


FIG. 38B

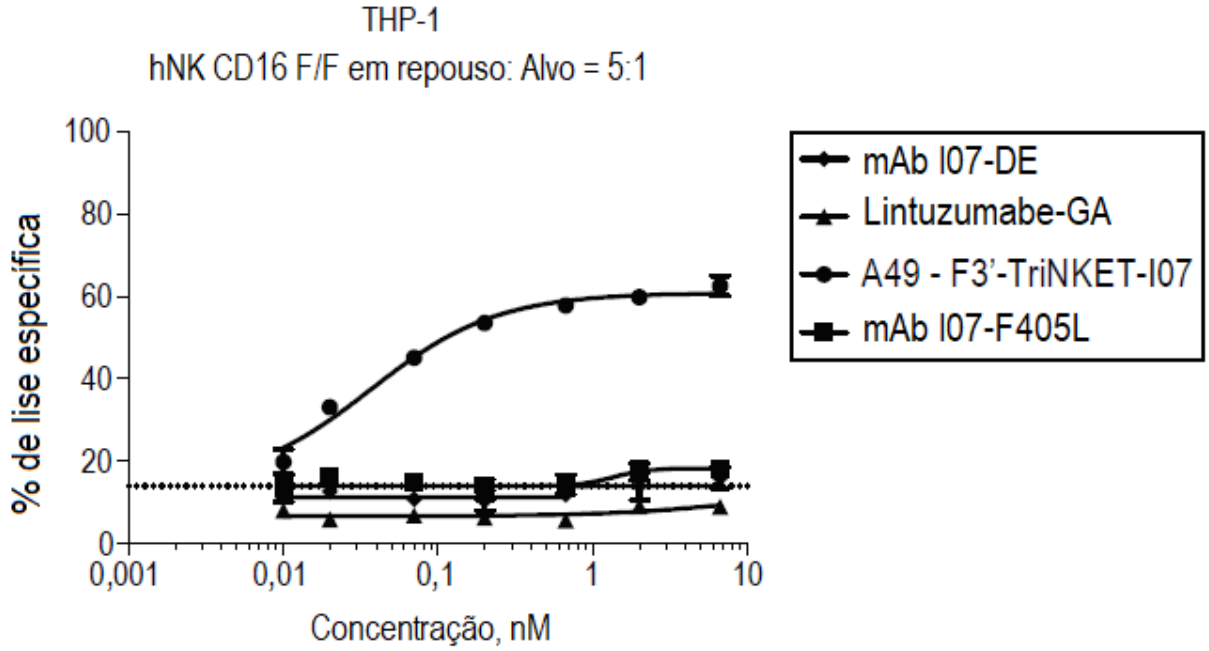


FIG. 38C

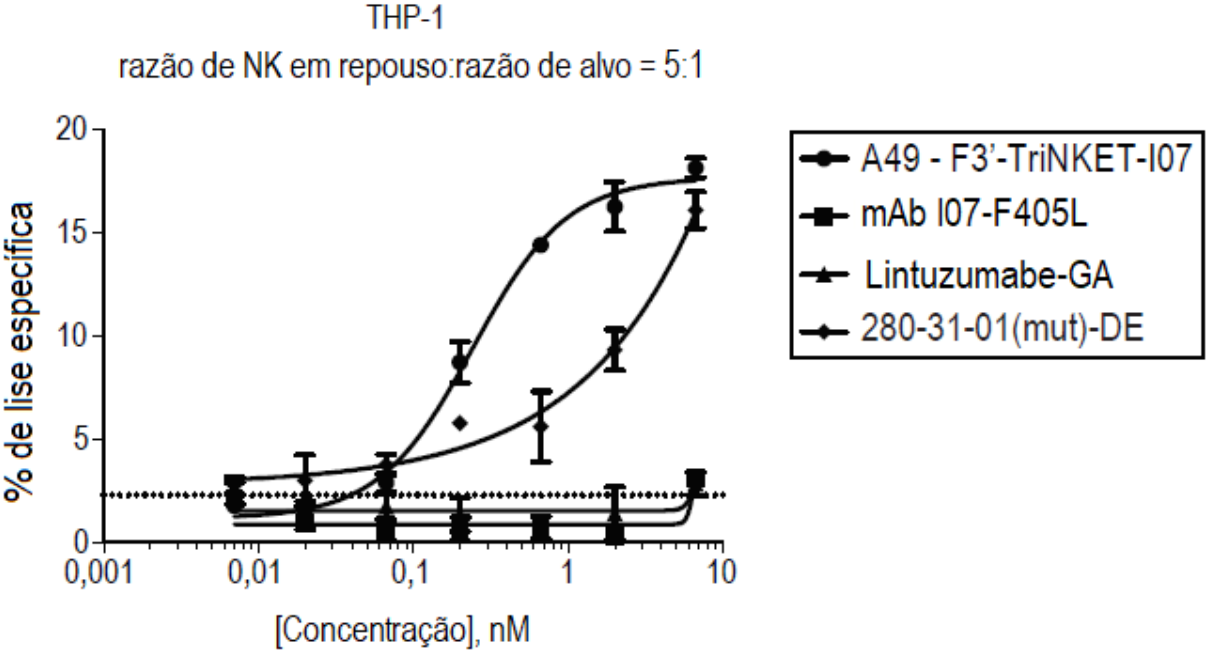


FIG. 38D

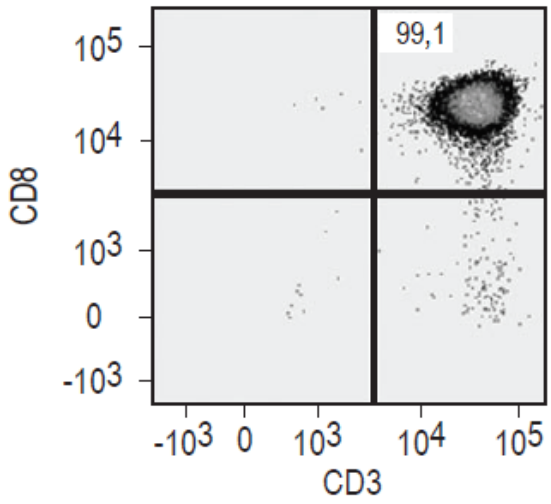


FIG. 39A

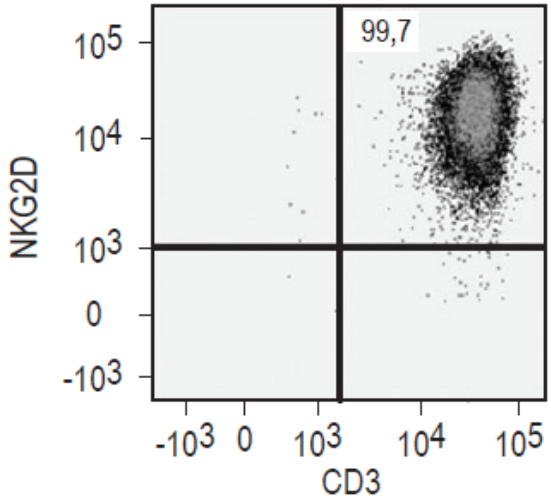


FIG. 39B

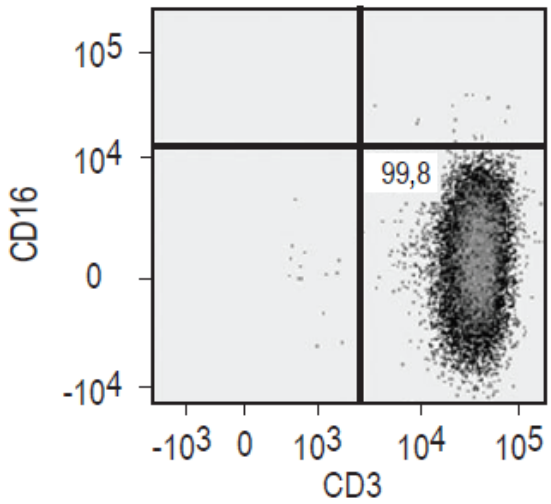


FIG. 39C

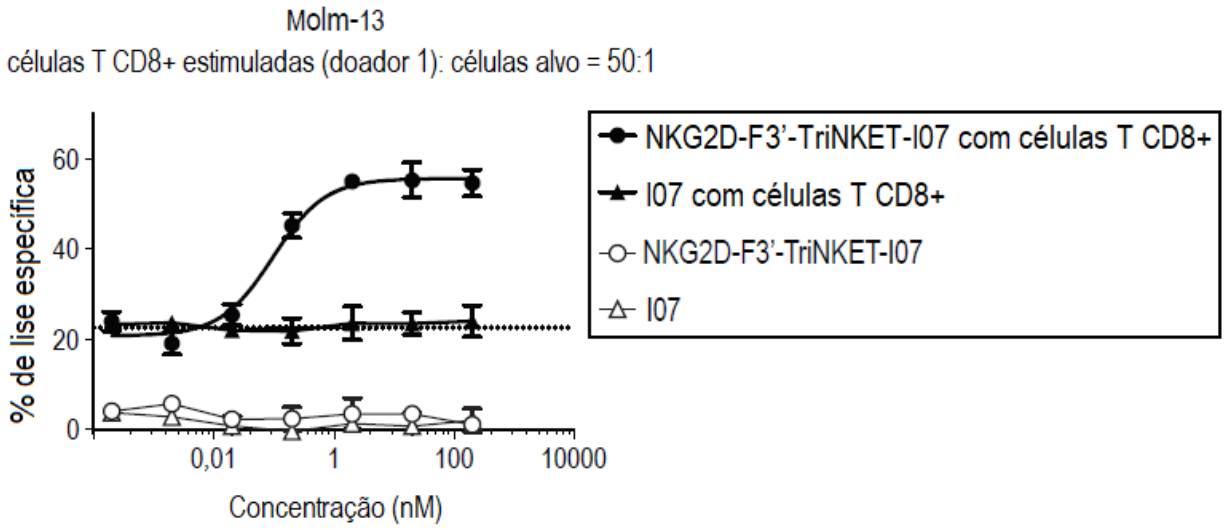


FIG. 40A

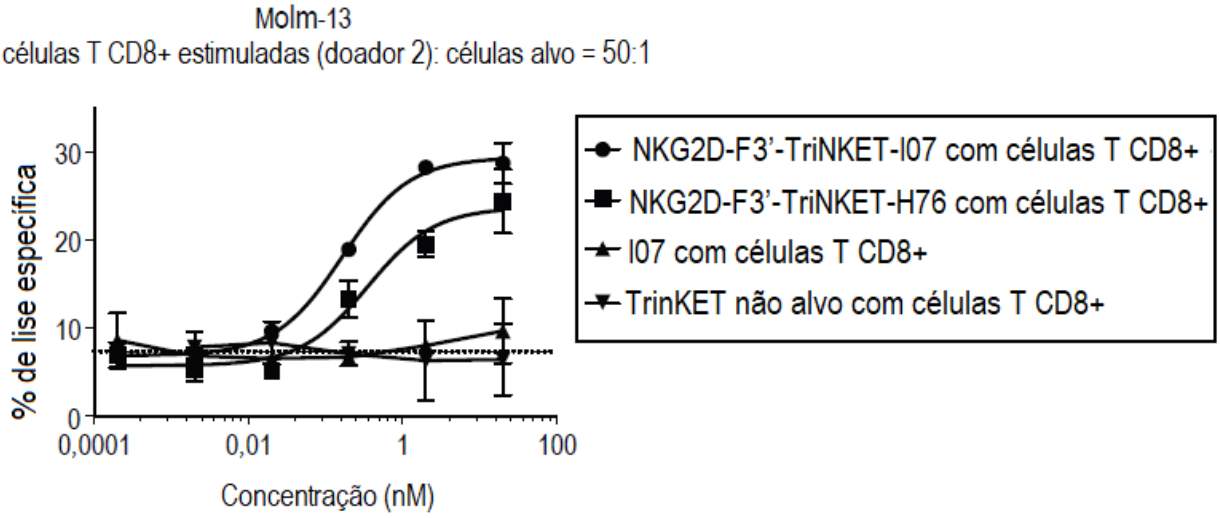


FIG. 40B

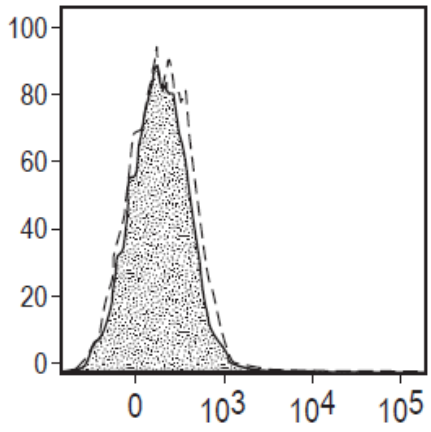


FIG. 41A

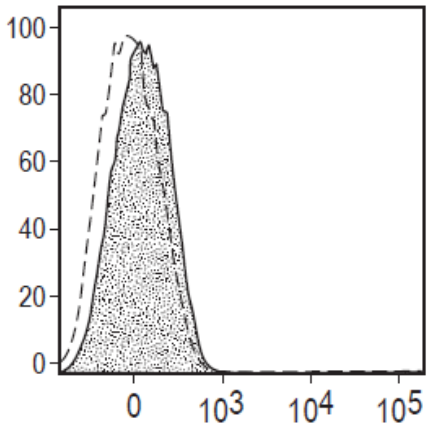


FIG. 41B

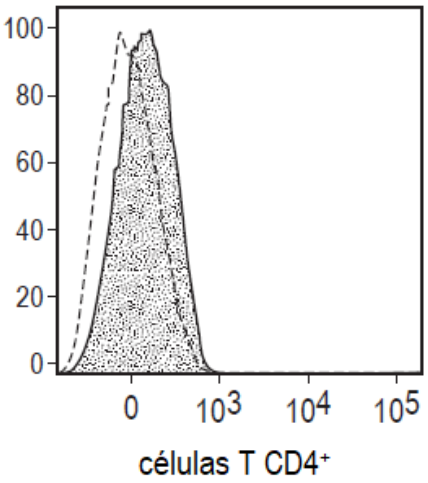


FIG. 41C

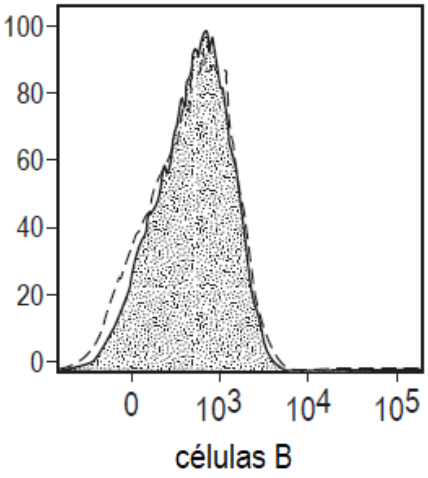


FIG. 41D

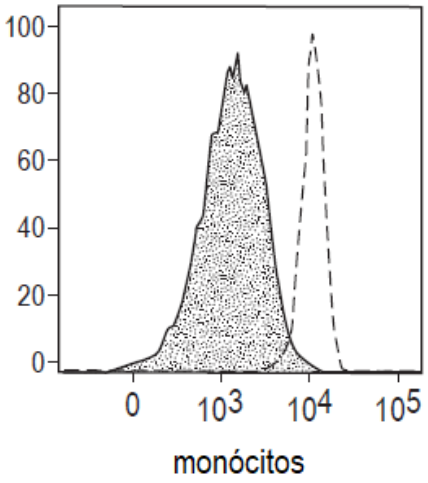


FIG. 41E

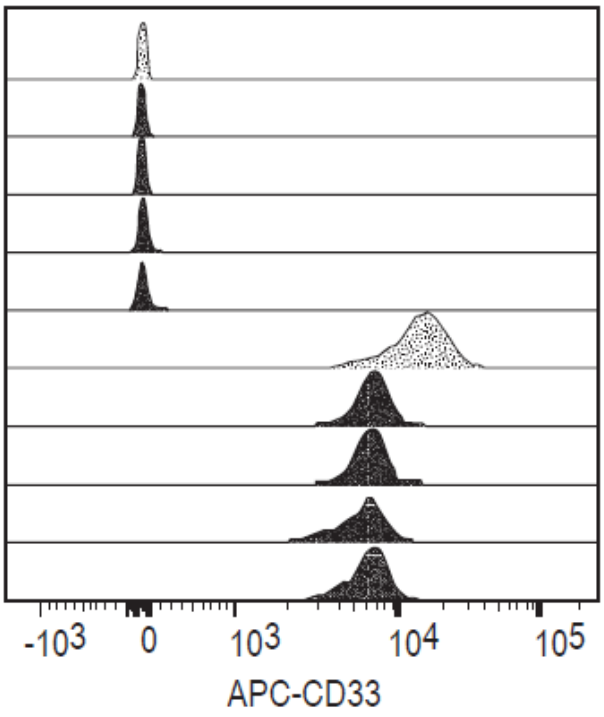


FIG. 42A

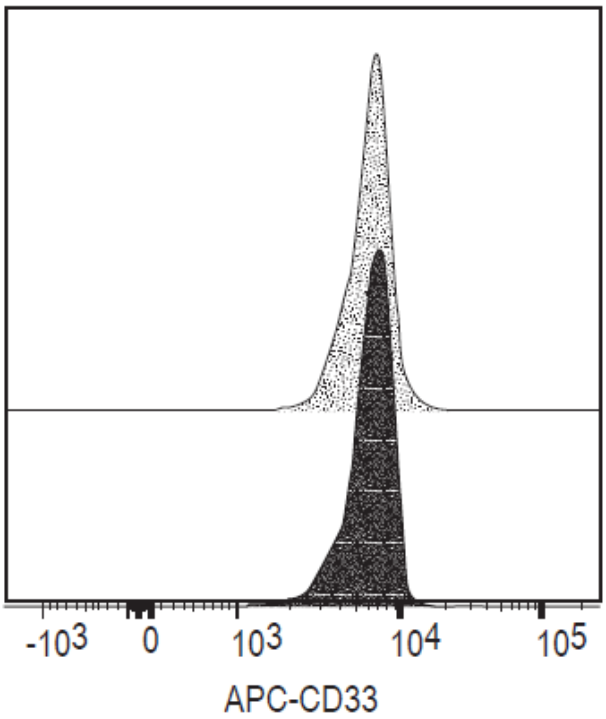


FIG. 42B

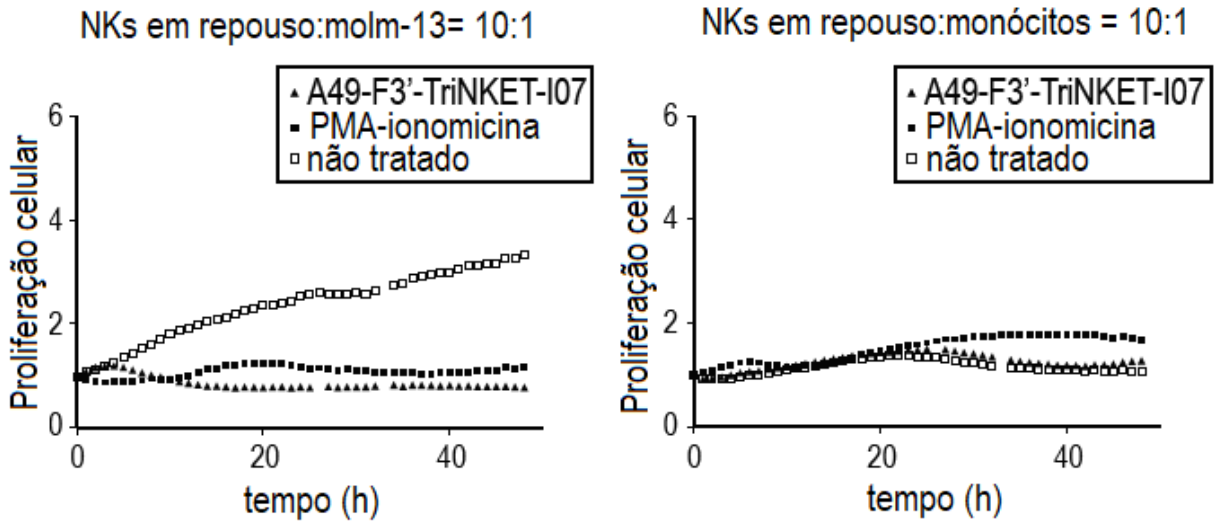


FIG. 43A

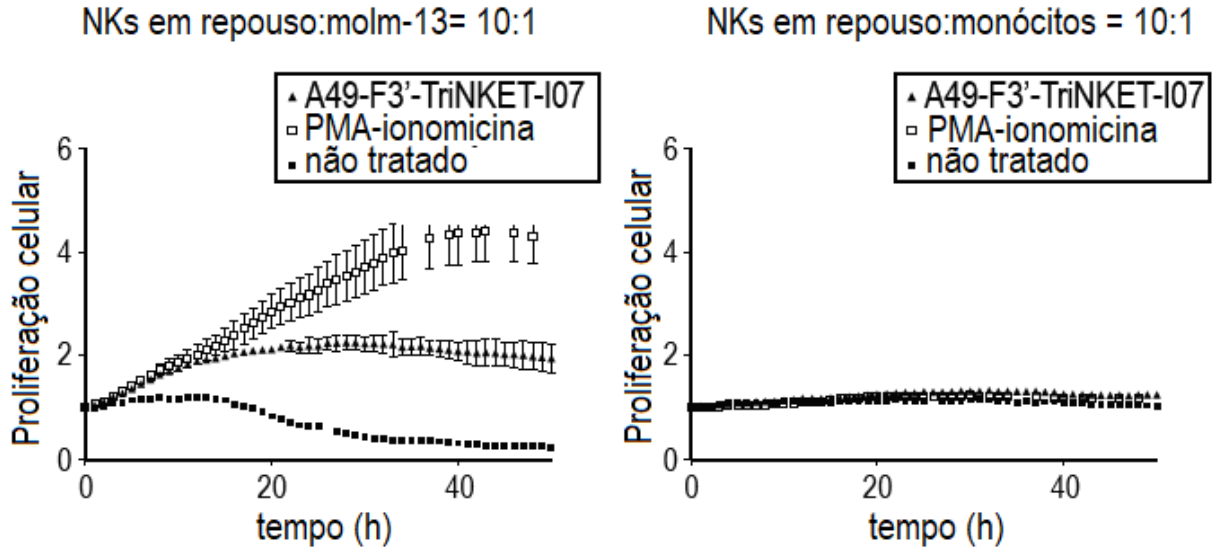


FIG. 43B

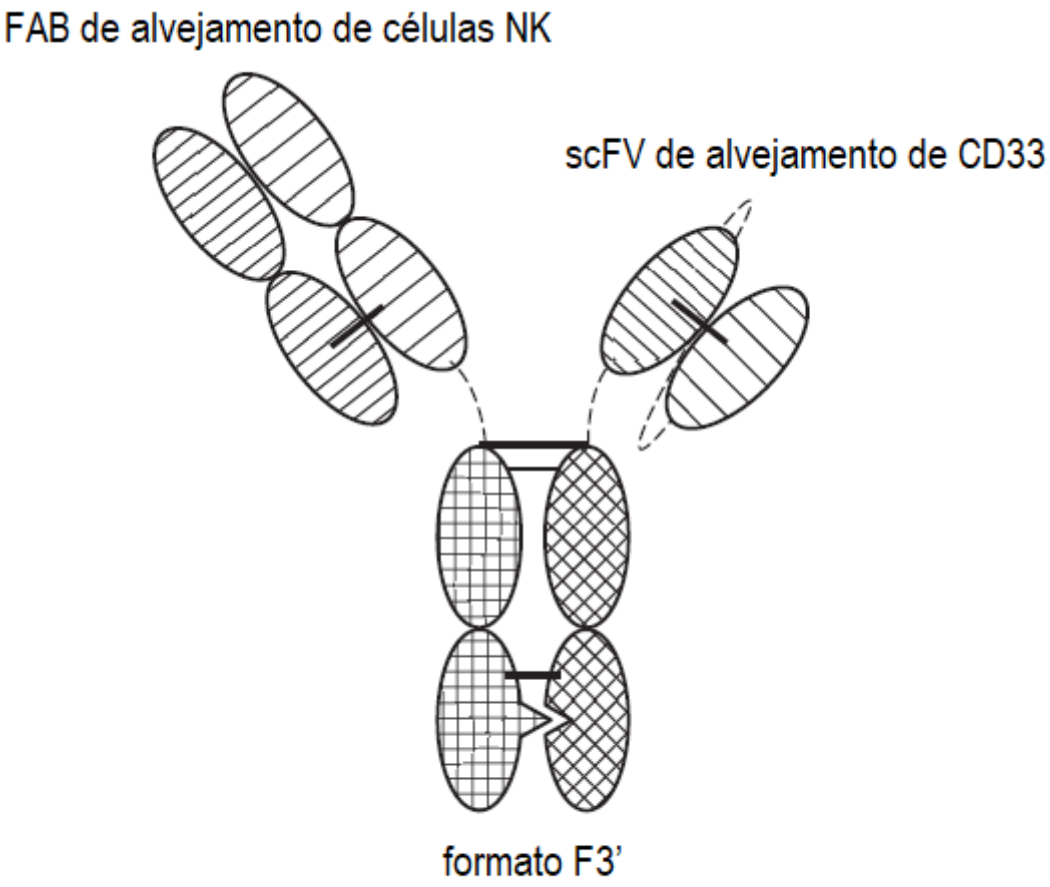

FAB de alvejamento de células NK
scFV de alvejamento de CD33
formato F3'

FIG. 44

RESUMO

DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE ANTICORPO QUE ALVEJAM CD33 E USO DOS MESMOS

Trata-se de proteínas com domínios variáveis de cadeia leve e cadeia pesada de anticorpo que podem ser pareadas para formar um sítio de ligação a antígeno que alveja CD33 (Siglec-3) numa célula, composições farmacêuticas que compreendem tais proteínas, e métodos terapêuticos que usam tais proteínas e composições farmacêuticas, incluindo 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: LPB03060_Sequence Listing_original_(LS)_(TC)_20200818.
- Data de Geração do Código: 20/08/2020
- Hora de Geração do Código: 00:01:56
- Código de Controle:
    - Campo 1: B0A8CC4B445E9F7E
    - Campo 2: F23EFAC0EB25ADAE