



MD/EP 3223845 T2 2021.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3223845 (13) T2

(51) Int. Cl.: *A61K 39/00* (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
C07K 16/28 (2006.01.01)
C07K 16/30 (2006.01.01)
C07K 16/46 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0128 (22) Data de depozit: 2015.11.25 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15805722.4, 2015.11.25 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3223845, 2017.10.04 (31) Numărul cererii prioritare: 201462084908 P; 201462085027 P; 201462085117 P; 201462085106 P; 201562159111 P; 201562251005 P; 201562250971 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.11.26; 2014.11.26; 2014.11.26; 2014.11.26; 2015.05.08; 2015.11.04; 2015.11.04 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US; US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 20/2021, 2021.05.19 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2017, 2017.12.31
(71) Solicitant: XENCOR, INC., US (72) Inventatori: MOORE Gregory, US; DESJARLAIS John, US; BERNETT Matthew, US; CHU Seung, US; RASHID Rumana, US; MUCHHAL Umesh, US; LEE Sung-Hyung, US (73) Titular: XENCOR, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

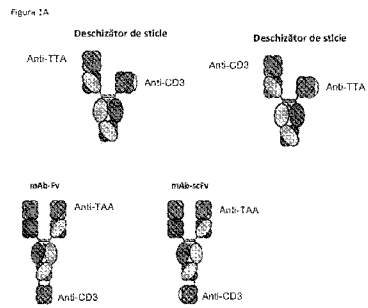
(54) Anticorpi heterodimerici care se leagă de CD3 și CD20

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la noi anticorpi heterodimeri.

2
Revendicări: 11
Figuri: 124

MD/EP 3223845 T2 2021.11.30



(54) Heterodimeric antibodies that bind CD3 and CD20

(57) Abstract:

1
The present invention is directed to
novel heterodimeric antibodies.
Claims: 11

Fig.: 124

2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****STADIUL TEHNICII AL INVENȚIEI**

5 Agenții terapeutice pe bază de anticorpi sunt utilizați cu succes pentru a trata o varietate de boli, incluzând cancerul și tulburările autoimune/inflamatorii. Cu toate acestea, sunt încă necesare îmbunătățiri ale acestei clase de medicamente, în special în ceea ce privește creșterea eficacității lor clinice. O cale care este cercetată este prelucrarea unor situsuri de legare la antigen suplimentare și noi în medicamente pe bază de anticorpi, astfel încât o singură moleculă de

10 imunoglobulină să co-cupleze două antigene diferite. Astfel de formate de anticorpi non-nativi sau alternative care cuplează două antigene diferite sunt adesea denumiți agenți bispecfici. Deoarece diversitatea considerabilă a regiunii variabile a anticorpului (Fv) face posibilă producerea unui Fv care recunoaște practic orice moleculă, abordarea uzuală pentru generarea de agenți bispecfici este introducerea de noi regiuni variabile în anticorp.

15 Mai multe formate alternative de anticorpi au fost explorate pentru țintirea bispecifică (Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; Kontermann, mAbs 4(2):182 (2012).

Inițial, anticorpii bispecfici au fost fabricați prin fuzionarea a două linii celulare care produceau fiecare un singur anticorp monoclonal (Milstein și colab., 1983, Nature 305: 537-540).

20 Cu toate că hibridoma sau cvadroma hibridă rezultată a produs anticorpi bispecfici, aceștia au fost doar o populație minoră, și a fost necesară o purificare extinsă pentru a izola anticorpul dorit. O soluție de prelucrare pentru acest lucru a fost utilizarea fragmentelor de anticorpi pentru a produce agenți bispecfici. Deoarece astfel de fragmente nu au structura cuaternară complexă a unui anticorp cu lungime completă, lanțurile ușoare și grele variabile pot fi legate în structuri genetice unice. Au fost generate fragmente de anticorpi de mai multe forme diferite, incluzând diacorpi,

25 diacorpi cu lanț unic, scFv-uri în tandem și agenți bispecfici Fab₂ (Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136).

Deși aceste formate pot fi exprimate la niveluri ridicate în bacterii și pot avea beneficii de penetrare favorabile datorită mărimii lor mici, ele se elimină rapid *in vivo* și pot prezenta obstacole de fabricație legate de producerea și stabilitatea lor. O cauză principală a acestor dezavantaje este că fragmentele de anticorp nu au în mod obișnuit regiunea constantă a anticorpului care este asociată cu proprietățile sale funcționale, incluzând mărime mai mare, stabilitate ridicată și legare la diferiți receptori și liganzi de Fc care mențin o perioadă de

30 înjumătățire lungă în ser (adică receptorul de Fc neonatal FcRn) sau servesc drept situsuri de legare pentru purificare (adică proteina A și proteina G).

35 Cercetări mai recente au încercat să soluționeze deficiențele agenților bispecfici bazați pe fragmente prin proiectarea de legare duală în formate anticorp-like cu lungime completă (Wu și colab., 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; US2009-0311253; Michaelson și colab., 2009, mAbs 1[2]:128-141; WO2008/032782; Zuo și colab., 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367; US2002-0103345; Shen și colab., 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu și colab., 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; WO2006/020258).

Aceste formate depășesc unele dintre problemele agenților bispecfici din fragmente de anticorp, în principal deoarece aceștia conțin o regiune Fc. Un dezavantaj semnificativ al acestor formate este că, deoarece ele construiesc noi situsuri de legare la antigen în vârful lanțurilor homodimerice

45 constante, legarea la noul antigen este întotdeauna bivalentă.

Pentru multe antigene care sunt atrăgătoare ca și co-ținte într-un format terapeutic bispecific, legarea dorită este mai degrabă monovalentă decât bivalentă. Pentru mulți receptori imunitari, activarea celulară se realizează prin reticularea (reticularea) a unei interacțiuni de legare monovalentă. Mecanismul reticulării este de obicei mediat de complexe imune anticorp/antigen

50 sau prin intermediul cuplării celule efectoare la celulă țintă. De exemplu, receptorii de Fc gamma cu afinitate redusă (FcγRs), cum ar fi FcγRIIa, FcγRIIb și FcγRIIIa, se leagă monovalent la regiunea Fc a anticorpului. Legarea monovalentă nu activează celulele care exprimă acești FcγR; cu toate acestea, după complexarea imună sau contactul celulei la celulă, receptorii sunt reticulați și grupați pe suprafața celulei, ducând la activare. Pentru receptorii responsabili de medierea omorării celulare, de exemplu FcγRIIIa pe celulele natural killer (NK), reticularea receptorilor și

55 activarea celulară au loc atunci când celula efectoare se cuplează cu celula țintă într-un format foarte avid (Bowles & Weiner, 2005, J Immunol Methods 304:88-99).

60 În mod similar, pe celulele B, receptorul inhibitor FcγRIIb reglează descendent activarea celulelor B doar atunci când se cuplează într-un complex imun cu receptorul celulei B de pe suprafața celulară (BCR), un mecanism care este mediat prin complexarea imună a IgG solubilă

cu același antigen care este recunoscut de BCR (Heyman 2003, *Immunol Lett* 88[2]:157-161; Smith și Clatworthy, 2010, *Nature Reviews Immunology* 10:328-343).

Ca un alt exemplu, activarea cu CD3 a celulelor T are loc numai atunci când receptorul celulelor T asociat al său (TCR) cuplează MHC încărcat de antigen pe celule prezentatoare de antigen într-o sinapsă celulă la celulă foarte avidă (Kuhns și colab., 2006, *Immunity* 24:133-139). Intr-adevăr, reticularea bivalentă nespecifică a CD3 utilizând un anticorp anti-CD3 provoacă o furtună de citokine și toxicitate (Perruche și colab., 2009, *J Immunol* 183[2]:953-61; Chatenoud & Bluestone, 2007, *Nature Reviews Immunology* 7:622-632). Astfel, pentru utilizarea clinică practică, modul preferat de co-cuplare a CD3 pentru omorarea redirecționată a celulelor țintă este legarea monovalentă care are ca rezultat activarea numai după cuplarea cu ținta co-cuplată.

CD38, cunoscut și sub numele de ADP ciclic ribozo hidrolază, este o glicoproteină transmembranară de tip II cu un domeniu extracelular C-terminal lung și un domeniu citoplasmatic N-terminal scurt. Dintre celulele hematopoietice, o paletă de efecte funcționale au fost atribuite semnalizării mediate de CD38, incluzând proliferarea limfocitelor, eliberarea citokinelor, reglarea dezvoltării și supraviețuirii celulelor B și celulelor mieloidă și inducerea maturării celulelor dendritice. CD38 este nereglat în multe afecțiuni maligne hematopoietice și în linii celulare derivate din diferite afecțiuni maligne hematopoietice, inclusiv limfom non-Hodgkin (NHL), limfom Burkitt (BL), mielom multiplu (MM), leucemie limfocitară cronică B (B-CLL), leucemie limfocitară acută B și T (ALL), limfom cu celule T (TCL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie cu celule păroase (HCL), limfom Hodgkin (HL) și leucemie mieloidă cronică (LMC). Pe de altă parte, cele mai multe celule stem pluripotente primitive ale sistemului hematopoietic sunt CD38-. În ciuda progreselor recente în descoperirea și dezvoltarea agenților anti-cancer, multe forme de cancer care implică tumori care exprimă CD38 au încă un prognostic slab. Astfel, este nevoie de metode îmbunătățite pentru tratarea unor astfel de forme de cancer.

Antigenul celulei B CD19 (CD19, cunoscut și sub numele de antigen de suprafață al celulelor-B B4, Leu-12) este un marker de suprafață al celulelor pan-B umane care se exprimă din stadiile incipiente ale dezvoltării celulelor pre-B prin diferențiere terminală în celule plasmatice. CD 19 promovează proliferarea și supraviețuirea celulelor B mature. Acesta se asociază într-un complex cu CD21 pe suprafața celulei. De asemenea, el se asociază cu CD81 și Leu-13 și potențează semnalizarea receptorului de celule B (BCR). Împreună cu BCR, CD19 modulează pragurile de semnalizare induse de receptorul de antigen și intrinseci critice pentru expansiunea clonală a celulelor B și imunitatea umorală. În colaborare cu CD21, acesta se leagă la sistemul imunitar adaptativ și înăscut. După activare, coada citoplasmatică a CD19 devine fosforilată, ceea ce duce la legarea de kinaze din familia Src și recrutarea kinazei PI-3. Aceasta este o țintă imunoterapeutică atractivă pentru cancerle de origine limfoidă, deoarece este exprimată și pe marea majoritate a celulelor NHL, precum și în unele leucemii.

Un număr de anticorpi sau conjugați de anticorpi care țintesc CD19 au fost evaluați în studii preclinice sau în studii clinice pentru tratamentul cancerelor. Acești anticorpi sau conjugați de anticorpi anti-CD19 includ, dar fără să se limiteze la, MT-103 (un anticorp CD19/CD3 bispecific cu un singur lanț; Hoffman și colab., 2005 *Int J Cancer* 115:98-104; Schlereth și colab., 2006 *Cancer Immunol Immunother* 55:503-514), un diacorp CD19/CD16 (Schlenzka și colab., 2004 *Anti-cancer Drugs* 15:915-919; Kipriyanov și colab., 2002 *J Immunol* 169:137-144), BU12-saporin (Flavell și colab., 1995 *Br J Cancer* 72:1373-1379), și anti-CD19-idarubicină (Rowland și colab., 1993 *Cancer Immunol Immunother* 55:503-514).

CD123, cunoscut și sub numele de receptor alfa al interleukinei-3 (IL-3R α), este exprimat pe celule dendritice, monocite, eozinofile și bazofile. CD123 este, de asemenea, exprimat constitutiv de celule stem/progenitoare hematopoietice angajate, de majoritatea liniei mieloidă (CD13+, CD14+, CD33+, CD15low) și de unele celule CD19+. El este absent din celulele CD3+.

Astfel, în timp ce agenții bispecifici generați din fragmente de anticorpi suferă obstacole biofizice și farmacocinetice, un dezavantaj al celor construiți cu formate anticorp-like este că aceștia se cuplează cu antigene co-țintă în mod multivalent în absența antigenului țintă primar, conducând la activare nespecifică și potențial la toxicitate. WO 2014/047231 descrie anticorpi bispecifici cuprinzând un braț de legare la CD3 și un braț de legare la CD20.

SCURT REZUMAT AL INVENȚIEI

Intr-un prim aspect, invenția furnizează un anticorp heterodimeric anti-CD3 x anti-CD20 care cuprinde HC1 (Fab-Fc), HC2 (scFv-Fc) și LC din Figura 74. Prin urmare, într-un caz, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând: a) un prim monomer cuprinzând: i) un prim lanț greu cuprinzând: 1) un prim domeniu greu variabil; 2) un prim lanț greu constant cuprinzând un prim domeniu Fc; 3) un scFv cuprinzând un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; în care scFv menționat este atașat covalent la capătul C-terminal al domeniului Fc menționat folosind un domeniu linker; b) un al doilea monomer

cuprinzand un al doilea lanț greu cuprinzând un al doilea domeniu greu variabil și un al doilea lanț greu constant cuprinzand un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant.

5 Intr-un alt caz, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând: a) un prim monomer cuprinzand: i) un prim lanț greu cuprinzând: 1) un prim domeniu greu variabil; 2) un prim domeniu greu constant cuprinzand un prim domeniu Fc; și 3) un prim domeniu ușor variabil, in care primul domeniu ușor variabil menționat este atașat covalent la capătul C-terminal al primului domeniu Fc menționat folosind un domeniu linker; b) un al doilea monomer cuprinzand: i) un al doilea domeniu greu variabil; ii) un al doilea domeniu greu constant cuprinzand un al doilea domeniu Fc; și iii) un al treilea domeniu greu variabil, in care al doilea domeniu greu variabil menționat este atașat covalent la capătul C-terminal al celui de-al doilea domeniu Fc menționat folosind un domeniu linker; c) un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant.

15 Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzand: a) un prim monomer cuprinzand: i) un prim lanț greu cuprinzând: 1) un prim domeniu greu variabil; 2) un prim lanț greu constant cuprinzand un prim domeniu CH1 și un prim domeniu Fc; 3) un scFv cuprinzand un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; in care scFv menționat este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 menționat și capătul N-terminal al primului domeniu Fc menționat utilizând linkeri de domeniu; b) un al doilea monomer cuprinzand un al doilea lanț greu cuprinzând un al doilea domeniu greu variabil și un al doilea lanț greu constant cuprinzand un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant.

25 Intr-un alt caz, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând: a) un prim monomer cuprinzand: i) un prim lanț greu cuprinzând: 1) un prim domeniu greu variabil; 2) un prim domeniu greu constant cuprinzand un prim domeniu Fc; și 3) un prim domeniu ușor variabil, in care al doilea domeniu ușor variabil menționat este atașat covalent între capătul C al domeniului CH1 al primului domeniu greu constant menționat și capătul N-terminal al primului domeniu Fc menționat folosind linkeri de domeniu; b) un al doilea monomer cuprinzand: i) un al doilea domeniu greu variabil; ii) un al doilea domeniu greu constant cuprinzand un al doilea domeniu Fc; și iii) un al treilea domeniu greu variabil, in care al doilea domeniu greu variabil menționat este atașat covalent la capătul C-terminal al celui de-al doilea domeniu Fc folosind un domeniu linker; c) un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant.

35 Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând: a) un prim monomer cuprinzand: i) un prim lanț greu cuprinzând: 1) un prim domeniu greu variabil; 2) un prim lanț greu constant cuprinzand un prim domeniu CH1 și un prim domeniu Fc; 3) un scFv cuprinzand un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; in care scFv menționat este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 menționat și capătul N-terminal al primului domeniu Fc menționat utilizând linkeri de domeniu; b) un al doilea monomer cuprinzand un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor cuprinzand un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant.

40 In unele cazuri, primul și al doilea domeniu Fc au un set de substituții de aminoacizi selectate din grupul format din S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L și K370S: S364K/E357Q. Mai mult, domeniul(ile) greu variabil și domeniul(ile) ușor variabil se leagă la un prim antigen tumoral țintă (TTA), scFv se leagă la un al doilea TTA sau CD3 uman. In unele variante de realizare, TTA este selectat din grupul format din CD19, CD20 și CD123.

45 Intr-un alt caz, descrierea furnizează domenii de legare la antigen anti-CD3 care au CDR-uri și/sau domenii variabile și/sau secvențele scFv descrise în Figuri pentru H1.32_L1.47, H1.89_L1.47, H1.90_L1.47, H1.33_L1.47 și H1.31_L1.47. Invenția furnizează, în plus, compoziții de acid nucleic, compoziții de vectori de expresie și celule gazdă.

50 Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzand a) un prim monomer cuprinzand: i) un prim domeniu Fc; ii) un scFv anti-CD3 cuprinzand un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; in care scFv menționat este atașat covalent la capătul N-terminal al domeniului Fc menționat folosind un domeniu linker; b) un al doilea monomer cuprinzand un lanț greu cuprinzând: i) un domeniu variabil greu; și ii) un domeniu constant de lanț greu care cuprinde un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor cuprinzand un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant variabil; in care anti-CD3 scFv este selectat din grupul format din anti-CD3 H1.32_L1.47, anti-CD3 H1.89_L1.47, anti-CD3 H1.90_L1.47 și anti-CD3 H1.33_L1.47 (SEQ ID NO: XX). Domeniul variabil greu și domeniul variabil ușor se leagă la un TTA (incluzând, dar fără a se limita la acestea, CD19, Cd20, CD38 și CD123).

60

Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează domenii de legare ale anticorpilor anti-CD20 cuprinzând: a) un domeniu ușor variabil cuprinzând un vLCDR1 având secvența RASWSVSYIH (SEQ ID NO: XX), un vLCDR2 având secvența ATSNLAS (SEQ ID NO: XX) și un vLCDR3 având secvența QQWTHNPPT (SEQ ID NO: XX); și b) un domeniu greu variabil care cuprinde un vhCDR1 având secvența SYNMH (SEQ ID NO: XX), un vhCDR2 având secvența AIYPGNGATSYSQKFQG (SEQ ID NO: XX) și un vhCDR3 având secvența SYYMGGDWYFDV (SEQ ID NO: XX). În unele variante de realizare, domeniile de legare ale anticorpilor anti-CD20 au secvențele C2B8_H1.202_L1.113.

Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează domenii de legare ale anticorpilor anti-CD20 cuprinzând: a) un domeniu ușor variabil cuprinzând un vLCDR1 având secvența RASSSVSYIH (SEQ ID NO: XX), un vLCDR2 având secvența ATSNLAS (SEQ ID NO: XX) și un vLCDR3 având secvența QQWTSNPPT (SEQ ID NO: XX); și b) un domeniu greu variabil care cuprinde un vhCDR1 având secvența SYNMH (SEQ ID NO: XX), un vhCDR2 având secvența AIYPGNGDTSYNQKFQG (SEQ ID NO: XX) și un vhCDR3 având secvența STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO: XX).

În unele variante de realizare, domeniile de legare ale anticorpilor anti-CD20 au secvențele C2B8_H1L1.

Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând a) un prim monomer cuprinzând: i) un prim domeniu Fc; ii) un scFv anti-CD3 cuprinzând un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; în care scFv menționat este atașat covalent la capătul N-terminal al domeniului Fc menționat folosind un domeniu linker; b) un al doilea monomer cuprinzând un lanț greu cuprinzând: i) un domeniu greu variabil; și ii) un domeniu constant al lanțului greu care cuprinde un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor cuprinzând un domeniu ușor variabil și un domeniu constant ușor variabil; în care lanțurile grele și ușoare variabile formează un domeniu de legare C2B8_H1.202_L1.113 sau C2B8_H1L1.

Intr-un caz suplimentar, descrierea furnizează anticorpi heterodimerici cuprinzând a) un prim monomer cuprinzând: i) un prim domeniu Fc; ii) un scFv anti-CD3 cuprinzând un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv; în care scFv menționat este atașat covalent la capătul N-terminal al domeniului Fc menționat folosind un domeniu linker; b) un al doilea monomer cuprinzând un lanț greu cuprinzând: i) un domeniu greu variabil; și ii) un domeniu constant de lanț greu care cuprinde un al doilea domeniu Fc; și c) un lanț ușor cuprinzând un domeniu ușor variabil și un domeniu constant ușor variabil. În această variantă de realizare, domeniile variabile se leagă la CD123 și pot avea secvențele 7G3_H1.109_L1.47. Anticorpul XENP13676 este prezentat în Figura 74.

Sunt furnizați, de asemenea, acizi nucleici, vectori de expresie și celule gazdă, pe lângă metode de fabricare a acestor proteine și de tratare a pacienților cu ele.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figurile 1A și 1B descriu mai multe formate ale prezentei invenții. Sunt prezentate două forme ale formatului „deschizător de sticle”, una cu domeniul de legare la antigen din anti-CD3 cuprinzând un scFv și domeniul de legare la antigen din anti-TTA cuprinzând un Fab, și una cu acestea inversate. Sunt prezentate toate formatele mAb-Fv, mAb-scFv, ScFv-central și Fv-central. În plus, sunt prezentate formate „cu un braț”, în care un monomer cuprinde doar un domeniu Fc, atât un ScFv-central cu un braț, cât și un Fv-central cu un lanț. Este ilustrat și un format scFv dual.

Figura 2 descrie secvențele constructului anti-CD3_H1.30_L1.47 "High CD3 (Ridicat)", incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (dublu subliniat). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

Figura 3 prezintă secvențele constructului Anti-CD3_H1.32_L1.47 "High-Int #1", incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

Figura 4 descrie secvențele constructului Anti-CD3_H1.89_L1.47 "High-Int #2", incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

Figura 5 descrie secvențele constructului Anti-CD3_H1.90_L1.47 "High-Int #3", incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-urile subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale,

precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

5 Figura 6 descrie secvențele constructului Anti-CD3_H1.90_L1.47 "Int", incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (dublu subliniat). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

10 Figura 7 descrie secvențele constructului Anti-CD3_H1.31_L1.47 „Low (Scăzut)”, incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-uri individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (dublu subliniat). Așa cum este adevărat pentru toate secvențele descrise în Figuri, acest linker încărcat poate fi înlocuit cu un linker neîncărcat sau un linker încărcat diferit, după cum este necesar.

15 Figura 8 descrie secvențele pentru High CD38: Constructul OKT10_H1.77_L1.24, incluzând domenii variabile grele și ușoare (CDR-urile subliniate), precum și vl și vhCDR-urile individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu).

Figura 9 descrie secvențele de CD38 intermediar: Constructul OKT10_H1L1.24, incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-uri subliniate), precum și vl și vhCDR-urile individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu).

20 Figura 10 descrie secvențele de Low CD38: Constructul OKT10_H1L1, incluzând domeniile variabile grele și ușoare (CDR-urile subliniate), precum și vl și vhCDR-urile individuale, precum și un construct scFv cu un linker încărcat (subliniat dublu).

Figura 11 descrie secvențele de XENP15331.

Figura 12 descrie secvențele de XENP13243.

25 Figura 13 descrie secvențele de XENP14702.

Figura 14 descrie secvențele de XENP15426.

Figura 15 descrie secvențele de XENP14701.

Figura 16 descrie secvența de XENP14703.

Figura 17 descrie secvența de XENP13243.

30 Figura 18 descrie secvențele de XENP18967.

Figura 19 descrie secvențele de XENP18971.

Figura 20 descrie secvențele de XENP18969.

Figura 21 descrie secvențele de XENP18970.

Figura 22 descrie secvențele de XENP18972.

35 Figura 23 descrie secvențele de XENP18973.

Figura 24 descrie secvențele de XENP15055.

Figura 25 descrie secvențele de XENP13544.

Figura 26 descrie secvențele de XENP13694.

Figura 27 ilustrează secvența de CD3 ε umană.

40 Figura 28 prezintă lungimea completă (SEQ ID NO: 130) și domeniul extracelular (ECD; SEQ ID NO: 131) ale proteinei CD38 umane.

Figurile 29A -29E descriu perechi utile de seturi de variante de heterodimerizare (inclusiv asimetrice și variante de pI).

45 Figura 30 descrie o listă a regiunilor constante de anticorpi variante izosterice și substituțiile lor corespondente. pI₍₋₎ indică variante de pI mai mic, în timp ce pI₍₊₎ indică variante de pI mai mare. Acestea pot fi combinate opțional și independent cu alte variante de heterodimerizare ale invenției (și alte tipuri de variante de realizare, de asemenea, așa cum este prezentat în lucrarea de față).

50 Figura 31 descrie variante de ablație utile care anulează legarea la FcγR (uneori denumite variante "de knock out" sau "KO").

Figura 32 prezintă două variante de realizare deosebit de utile ale invenției.

55 Figura 33 ilustrează un număr de linkeri scFv încărcăți care își găsesc utilizare în creșterea sau reducerea pI al anticorpilor heterodimerici care utilizează unul sau mai mulți scFv ca și component. Un singur linker scFv din stadiul tehnicii cu o singură încărcare este menționat ca "Whitlow", de la Whitlow și colab., Protein Engineering 6(8):989-995 (1993). Trebuie remarcat faptul că acest linker a fost utilizat pentru reducerea agregării și creșterea stabilității proteolitice în scFv-uri.

60 Figura 34 prezintă o listă a variantelor Fc cu asimetrie a heterodimerului cu randamente de heterodimeri (determinate prin HPLC-CIEEX) și stabilități termice (determinate prin DSC). Stabilitatea termică nedeterminată este notată cu „n.d.”.

- Figura 35 Randamentele de exprimare ale agenților bispecfici după purificarea de afinitate cu proteina A.
- Figura 36 Cromatograme de purificare cu schimb cationic.
- Figura 37 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare 24 de ore, 10k celule RPMI8226, 400k celule T. Articolele de testare sunt agenți bispecfici anti-CD38 x anti-CD3.
- 5 Detectarea a fost efectuată prin LDH
- Figura 38 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare de 24 de ore, 10k celule RPMI8226, 500k PBMC umane. Articolele de testare sunt agenți bispecfici anti-CD38 x anti-CD3. Detectarea a fost efectuată prin LDH.
- 10 Figura 39 descrie secvențele de XENP14419,
Figura 40 descrie secvențele de XENP14420.
Figura 41 descrie secvențele de XENP14421.
Figura 42 descrie secvențele de XENP14422.
Figura 43 descrie secvențele de XENP14423.
- 15 Figura 44 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, 96 ore de incubare, 40k celule RPMI8226, 400k PBMC umane. Articolele de testare sunt anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. Detectarea s-a făcut prin citometrie în flux, în mod specific dispariția celulelor CD38+.
- Figura 45 Analiza suplimentară a testului de citotoxicitate a celulelor T redirectionate descris în Figura 1. Primul rând arată intensitatea medie a fluorescenței (MFI) a markerului de activare CD69 pe celulele T CD4+ și CD8+, așa cum este detectată prin citometrie în flux. Al doilea rând arată procentul de celule T CD4+ și CD8+ care sunt Ki-67+, o măsură a proliferării celulare. Al treilea rând arată intensitatea medie a fluorescenței (MFI) intracelulară a inhibitorului PI-9 de granzimă B pe celulele T CD4+ și CD8+, așa cum este detectată prin citometrie în flux.
- 20 Figura 46 Proiectarea studiului la șoarece pentru a examina activitatea anti-tumorală a agenților bispecfici anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc.
- 25 Figura 47 Mărimea tumorii măsurată prin IVIS® în funcție de timp și tratament
Figura 48 Imagini bioluminescente IVIS® (Ziua 10)
Figura 49 Epuizarea celulelor CD38+ la maimuțele cynomolgus după doze unice din articolele de testare indicate
- 30 Figura 50 Activarea celulelor T măsurată prin intensitatea medie a fluorescenței (MFI) a CD69 la maimuțele cynomolgus, codificarea culorilor ca în Figura 49.
- Figura 51 Nivelurile serice de IL-6, după doze unice din articolele de testare indicate.
- Figura 52 descrie secvențele de XENP15427.
- Figura 53 descrie secvențele de XENP15428.
- 35 Figura 54 descrie secvențele de XENP15429.
- Figura 55 descrie secvențele de XENP15430.
- Figura 56 descrie secvențele de XENP15431.
- Figura 57 descrie secvențele de XENP15432.
- Figura 58 descrie secvențele de XENP15433.
- 40 Figura 59 descrie secvențele de XENP15434.
- Figura 60 descrie secvențele de XENP15435.
- Figura 61 descrie secvențele de XENP15436.
- Figura 62 descrie secvențele de XENP15437.
- Figura 63 descrie secvențele de XENP15438.
- 45 Figura 64 prezintă afinități de legare într-un test Biacore.
- Figura 65 prezintă puritatea Heterodimerului în timpul generării de mase stabile utilizând rapoarte de lanț ușor, Fab-Fc și scFv-Fc variate.
- Figura 66 Depleția IgM și IgG2 umane de către agenți bispecfici anti-CD38 x anti-CD3 într-un model de șoarece huPBMC.
- 50 Figura 67 descrie variante de scFv-uri de anti-CD3 umanizate, optimizate în ce privește stabilitatea. Substituțiile sunt date în raport cu secvența H1_L1.4 scFv. Numerotarea aminoacizilor este numerotarea Kabat.
- Figura 68. Secvențe de aminoacizi ale variantelor de scFv-uri de anti-CD3 umanizate, optimizate pentru stabilitate. CDR-urile sunt subliniate. Pentru fiecare combinație de lanț greu/lanț ușor, sunt listate patru secvențe: (i) scFv cu coadă 6xHis C-terminală, (ii) scFv singur, (iii) VH singur, (iv) VL singur.
- 55 Figura 69 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare 24 de ore, 10k celule RPMI8226, 500k PBMC. Articolele de testare sunt anti-CD38 (OKT10_H1L1, OKT10_H1.77_L1.24) x anti-CD3 Fab-scFv-Fcs. Detectarea a fost efectuată prin LDH.
- 60 Figura 70 Studiul de epuizare a Ig huPBL-SCID. Articolele testate au fost dozate la 8 zile după grefarea de PBMC la 0,03, 0,3 sau 3 mg/kg. Calea de administrare a fost intraperitoneală. Probele

- de sânge au fost prelevate la 14 zile după grefarea PBMC, prelucrate în ser și testate pentru IgM și IgG2 umane.
- Figura 71 descrie secvențele de XENP15049.
- Figura 72 descrie secvențele de XENP15051.
- 5 Figura 73 descrie secvențele de XENP15050.
- Figura 74 descrie secvențele de XENP13676.
- Figura 75 descrie secvențele de XENP14696.
- Figura 76 descrie secvențele de XENP15629.
- Figura 77 descrie secvențele de XENP15053.
- 10 Figura 78 descrie secvențele de XENP15630.
- Figura 79 descrie secvențele de XENP15631.
- Figura 80 descrie secvențele de XENP15632.
- Figura 81 descrie secvențele de XENP15633.
- Figura 82 descrie secvențele de XENP15634.
- 15 Figura 83 descrie secvențele de XENP15635.
- Figura 84 descrie secvențele de XENP15636.
- Figura 85 descrie secvențele de XENP15638.
- Figura 86 descrie secvențele de XENP15639.
- Figura 87 descrie secvențele de XENP13677.
- 20 Figura 88 descrie secvențele de XENP14388.
- Figura 89 descrie secvențele de XENP14389.
- Figura 90 descrie secvențele de XENP14390.
- Figura 91 descrie secvențele de XENP14391.
- Figura 92 descrie secvențele de XENP14392.
- 25 Figura 93 descrie secvențele de XENP14393.
- Figura 94 descrie secvențele de XENP16366.
- Figura 95 descrie secvențele de XENP16367.
- Figura 96 descrie secvențele de XENP16368.
- Figura 97 descrie secvențele de XENP16369.
- 30 Figura 98 descrie secvențele de XENP16370.
- Figura 99 descrie secvențele de XENP16371.
- Figura 100 descrie secvențele de XENP16372.
- Figura 101 descrie secvențele de XENP16373.
- Figura 102 descrie secvențele de XENP16374.
- 35 Figura 103 descrie secvențele de XENP16375.
- Figura 104 descrie secvențele de XENP16376.
- Figura 105 descrie secvențele de XENP16377.
- Figura 106 descrie secvențele antigenelor CD20 și CD123.
- Figura 107 Determinarea rezonanței plasmonului de suprafață a afinității CD3. Articolele de
- 40 testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. CD3δε-Fc uman (Sino Biological) a fost legat covalent de suprafața cipului. Articolele testate au fost trecute la 3,125, 12,5, 50 și 200 nM.
- Figura 108 Determinarea rezonanței plasmonului de suprafață a afinității CD3. Articolele de
- 45 testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. CD3δε-Fc de maimuță Cynomolgus (Sino Biological) a fost legată covalent de suprafața cipului. Articolele testate au fost trecute la 3,125, 12,5, 50 și 200 nM.
- Figura 109 Determinarea rezonanței plasmonului de suprafață a afinității CD3. Articolele de
- testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. CD3δε-Fc uman (Sino Biological) a fost legat covalent de suprafața cipului. Articolele testate au fost trecute la
- 50 31,25, 125, 500 și 2000 nM.
- Figura 110 Determinarea rezonanței plasmonului de suprafață a afinității CD3. Articolele de
- testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. CD3δε-Fc de maimuță Cynomolgus (Sino Biological) a fost legată covalent de suprafața cipului. Articolele
- testate au fost trecute la 31,25, 125, 500 și 2000 nM.
- 55 Figura 111 Determinarea rezonanței plasmonului de suprafață a afinității CD3. Articolele de
- testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. CD3δε-Fc de maimuță Cynomolgus (Sino Biological) a fost legată covalent de suprafața cipului. Articolele
- testate au fost trecute la 31,25, 125, 500 și 2000 nM.
- Figura 112 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare de 24 de ore, 10k celule
- 60 Ramos, 250k PBMC. Articolele de testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. Detectarea a fost efectuată prin LDH.

Figura 113 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare de 24 de ore, 20k celule Jeko, 200k PBMC (epuizate de CD19). Articolele de testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. Detectarea s-a făcut prin citometrie în flux, în mod specific dispariția celulelor CD19⁺

5 Figura 114 Producerea de IL-6 după 24 de ore pentru experimentul descris în Figura 113.

Figura 115 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, 5 ore de incubare, 20k celule Jeko, 500k PBMC (CD19-epuizat). Articolele de testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. Detectarea s-a făcut prin citometrie în flux, în mod specific dispariția celulelor CD19⁺

10 Figura 116 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare de 24 de ore, 20k celule Jeko, 500k PBMC (CD19-epuizat). Articolele de testare sunt anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 Fab-scFv-Fc-uri. Detectarea s-a făcut prin citometrie în flux, în mod specific dispariția celulelor CD19⁺

Figura 117 Producerea de IL-6 după 24 de ore pentru experimentul descris în Figura 113.

15 Figura 118 Test de citotoxicitate a celulelor T redirectionate, incubare 24 de ore, 10k celule RPMI8226, 500k PBMC. Articolele de testare sunt anti-CD38 (OKT10_H1L1, OKT10_H1.77_L1.24) x anti-CD3 Fab-scFv-Fcs. Detectarea a fost efectuată prin LDH.

Figura 119 Studiul de epuizare a Ig huPBL-SCID. Articolele testate au fost dozate la 1 și 8 zile după grefarea de PBMC la 5 mg/kg. Calea de administrare a fost intraperitoneală. Probele de sânge au fost prelevate la 14 zile după grefarea PBMC, prelucrate în ser și testate pentru IgM și IgG2 umane.

20 Figura 120 Studiul de epuizare a Ig huPBL-SCID. Articolele testate au fost dozate la 8 zile după grefarea de PBMC la 0,03, 0,3 sau 3 mg/kg. Calea de administrare a fost intraperitoneală. Probele de sânge au fost prelevate la 14 zile după grefarea PBMC, prelucrate în ser și testate pentru IgM și IgG2 umane.

25 Figura 121 descrie secvențele de High CD20 C2B8_H1.202_L1.113.

Figura 122 descrie secvențele de Low CD20 C2B8_H1L1.

Figura 123 descrie secvențele de CD123 7G3_H1.109_L1.57.

Figura 124 prezintă o matrice de combinații posibile pentru invenție. Un "A" înseamnă că CDR-urile secvențelor CD3 la care se face referință pot fi combinate cu CDR-urile de TTA din partea dreaptă. Adică, vhCDR-urile din secvența variabilă a lanțului greu CD3 H1.30 și vlCDR-urile din secvența variabilă a lanțului ușor CD3 L1.57 pot fi combinate cu vhCDR-urile din secvența CD38 OKT10 H1.77 și vlCDR-urile din secvența OKT10L1.24. Un "B" înseamnă că CDR-urile din structurile CD3 pot fi combinate cu domeniile variabile grele și ușoare din TTA. Adică, vhCDR-urile din secvența variabilă a lanțului greu CD3 H1.30 și vlCDR-urile din secvența variabilă a lanțului ușor CD3 L1.57 pot fi combinate cu secvența variabilă a domeniului greu CD38 OKT10 H1.77 și secvența OKT10L1.24. Un "C" este inversat, astfel încât domeniul greu variabil și domeniul ușor variabil din secvențele CD3 sunt utilizate cu CDR-urile din TTA-uri. Un "D" este situația în care sunt combinate atât lanțurile grele variabile cât și cele ușoare variabile din fiecare. Un "E" este situația în care scFv-ul din CD3 este utilizat cu CDR-urile din TTA, iar un "F" este situația în care scFv-ul din CD3 este utilizat cu domeniile grele variabile și ușoare variabile ale domeniului de legare la antigen din TTA.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

I. Definiții

45 Pentru ca cererea să poată fi înțeleasă mai complet, mai jos sunt prezentate mai multe definiții. Astfel de definiții sunt menite să cuprindă echivalente gramaticale.

Prin "ablație" în lucrarea de față se înțelege o reducere sau anulare a activității. Astfel, de exemplu, "ablația legării FcγR" înseamnă că varianta de aminoacizi a regiunii Fc are mai puțin de 50% din legarea inițială în comparație cu o regiune Fc care nu conține varianta specifică, iar o pierdere mai mică de 70-80-90-95-98% din activitate este preferată și, în general, activitatea fiind sub nivelul de legare detectabilă într-un test Biacore. De o utilitate deosebită în ablația legării FcγR sunt cele prezentate în Figura 16.

Prin "ADCC" sau "citotoxicitate mediată de celule dependentă de anticorpi", așa cum se utilizează în lucrarea de față, se înțelege reacția mediată de celule în care celule citotoxice nespecifice care exprimă FcγR recunosc anticorpii legați pe o celulă țintă și ulterior determină liza celulei țintă. ADCC este corelată cu legarea la FcγRIIIa; legarea crescută la FcγRIIIa duce la o creștere a activității ADCC.

Prin "ADCP" sau fagocitoză mediată de celule dependentă de anticorpi, așa cum este utilizată în lucrarea de față, se înțelege reacția mediată de celule în care celule citotoxice nespecifice care exprimă FcγR recunosc anticorpii legați pe o celulă țintă și ulterior determină fagocitoza celulei țintă.

Prin "modificare" în lucrarea de față se înțelege o substituție, inserție și/sau deleție de aminoacizi într-o secvență polipeptidică sau o modificare a unui fragment legat chimic de o proteină. De exemplu, o modificare poate fi un carbohidrat modificat sau o structură PEG atașată la o proteină. Prin "modificare a aminoacizilor" în lucrarea de față se înțelege o substituție, inserție și/sau deleție de aminoacizi într-o secvență polipeptidică. Pentru claritate, dacă nu se specifică altfel, modificarea aminoacizilor este întotdeauna la un aminoacid codificat de ADN, de exemplu cei 20 de aminoacizi care au codoni în ADN și ARN.

Prin "substituție de aminoacizi" sau "substituție" în lucrarea de față se înțelege înlocuirea unui aminoacid într-o poziție particulară într-o secvență de polipeptidă mamă cu un aminoacid diferit. În special, în unele variante de realizare, substituția se face la un aminoacid care nu apare în mod natural la o anumită poziție, fie că nu apare în mod natural în organism sau în niciun organism. De exemplu, substituția E272Y se referă la o variantă de polipeptidă, în acest caz o variantă de Fc, în care acidul glutamic din poziția 272 este înlocuit cu tirozină. Pentru claritate, o proteină care a fost proiectată pentru a schimba secvența de codificare a acidului nucleic, dar nu pentru a schimba aminoacidul inițial (de exemplu schimbarea CGG (codificând arginina) în CGA (la fel codificând arginina) pentru a crește nivelurile de exprimare ale organismului gazdă) nu este o "substituție de aminoacizi"; adică, în ciuda creării unei noi gene care codifică aceeași proteină, dacă proteina are același aminoacid în poziția particulară cu care a început, aceasta nu este o substituție de aminoacizi.

Prin "inserție de aminoacizi" sau "inserție" așa cum se utilizează în lucrarea de față se înțelege adăugarea unei secvențe de aminoacizi la o poziție particulară într-o secvență de polipeptidă mamă. De exemplu, -233E sau 233E desemnează o inserție de acid glutamic după poziția 233 și înainte de poziția 234. În plus, -233ADE sau A233ADE desemnează o inserție de AlaAspGlu după poziția 233 și înainte de poziția 234.

Prin "deleție de aminoacizi" sau "deleție" așa cum se utilizează în lucrarea de față se înțelege îndepărtarea unei secvențe de aminoacizi într-o poziție particulară într-o secvență de polipeptidă mamă. De exemplu, E233- sau E233# sau E233() desemnează o deleție a acidului glutamic în poziția 233. În plus, EDA233- sau EDA233# desemnează o deleție a secvenței GluAspAla care începe la poziția 233.

Prin "variantă de proteină" sau "proteină variantă", sau "variantă" așa cum se utilizează în lucrarea de față se înțelege o proteină care diferă de cea a unei proteine mamă în virtutea a cel puțin unei modificări de aminoacid. Varianta de proteină se poate referi la proteina însăși, la o compoziție cuprinzând proteina sau la secvența de aminoacid care o codifică. De preferință, varianta de proteină are cel puțin o modificare de aminoacid în comparație cu proteina mamă, de exemplu de la aproximativ una până la aproximativ șaptezeci de modificări de aminoacizi și, de preferință, de la aproximativ una până la aproximativ cinci modificări de aminoacizi în comparație cu cea mamă. Așa cum este descris mai jos, în unele variante de realizare, polipeptida mamă, de exemplu o polipeptidă Fc mamă, este o secvență umană de tip sălbatic, cum ar fi regiunea Fc de la IgG1, IgG2, IgG3 sau IgG4, deși secvențele umane cu variante pot servi și ele ca "polipeptide mamă", de exemplu IgG1/2 hibrid din Figura 19. Secvența variantei de proteină în lucrarea de față va avea, de preferință, cel puțin aproximativ 80% identitate cu o secvență de proteină mamă și, cel mai preferabil, cel puțin aproximativ 90% identitate, mai preferabil cel puțin aproximativ 95-98-99% identitate. Varianta de proteină se poate referi la varianta de proteină în sine, compoziții care cuprind varianta de proteină sau secvența ADN care o codifică. În consecință, prin "variantă de anticorp" sau "anticorp variantă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege un anticorp care diferă de un anticorp mamă ca urmare a cel puțin unei modificări de aminoacizi, "variantă de IgG" sau "IgG variantă" așa cum se utilizează în lucrarea de față este un anticorp care diferă de o IgG mamă (din nou, în multe cazuri, de o secvență IgG umană) în virtutea a cel puțin unei modificări de aminoacizi și "variante de imunoglobulină" sau "imunoglobulină variantă" așa cum este utilizată în lucrarea de față înseamnă o secvență de imunoglobulină care diferă de cea a unei secvențe de imunoglobulină mamă ca urmare a cel puțin unei modificări de aminoacizi. "Varianta de Fc" sau "Fc variantă" așa cum este utilizată în lucrarea de față înseamnă o proteină care cuprinde o modificare de aminoacizi într-un domeniu Fc. Variantele de Fc ale prezentei invenții sunt definite în funcție de modificările de aminoacizi care le compun. Astfel, de exemplu, N434S sau 434S este o variantă de Fc cu substituția serinei de la poziția 434 în raport cu polipeptida Fc mamă, în care numerotarea este conform indexului UE. De asemenea, M428L/N434S definește o variantă de Fc cu substituțiile M428L și N434S față de polipeptida Fc mamă. Identitatea aminoacidului WT poate fi nespecificată, caz în care varianta menționată mai sus este denumită 428L/434S. Se observă că ordinea în care sunt furnizate substituțiile este arbitrară, adică, de exemplu, 428L/434S este aceeași variantă de Fc ca și M428L/N434S și așa mai departe. Pentru toate pozițiile discutate în prezenta invenție care se referă la anticorpi, cu excepția cazului în care

se menționează altfel, numerotarea poziției aminoacizilor este conform indexului UE. Indexul UE sau indexul UE al lui Kabat sau schema de numerotare UE se referă la numerotarea anticorpului UE (Edelman și colab., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63: 78-85). Modificarea poate fi o adădire, deleție sau substituție. Substituțiile pot include aminoacizi naturali și, în unele cazuri, aminoacizi sintetici. Exemplele includ Brevetul SUA Nr. 6.586.207; WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin și colab., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin și colab., (2002). PICAS United States of America 99:11020-11024; și L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10.

Așa cum este utilizat în lucrarea de față, "proteină" în lucrarea de față înseamnă cel puțin doi aminoacizi atașați covalent, care include proteine, polipeptide, oligopeptide și peptide. Gruparea peptidică poate cuprinde aminoacizi și legături peptidice naturale sau structuri peptidomimetice sintetice, adică "analogi", cum ar fi peptoizi (see Simon și colab, PNAS USA 89(20):9367 (1992)). Aminoacizii pot fi naturali sau sintetici (de exemplu, nu un aminoacid codificat de ADN); așa cum va fi cunoscut de cei din domeniu. De exemplu, homo-fenilalanina, citrulina, ornitina și noreleucina sunt considerați aminoacizi sintetici pentru scopul invenției și pot fi utilizați aminoacizi cu configurația atât D- cat și L- (R sau S). Variantele conform prezentei invenții pot cuprinde modificări care includ utilizarea aminoacizilor sintetici încorporați utilizând, de exemplu, tehnologiile dezvoltate de Schultz și colegii săi, incluzând fără să se limiteze la metodele descrise de Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson și colab., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71, Zhang și colab., 2003, 303(5656):371-3, and Chin și colab., 2003, Science 301(5635):964-7.

În plus, polipeptidele pot include derivatizarea sintetică a unui sau mai multor lanțuri laterale sau terminații, glicozilare, PEGilare, permutare circulară, ciclizare, linkerii la alte molecule, fuziune cu proteine sau domenii proteice și adăugarea de etichete peptidice sau marcare.

Prin "reziduu", așa cum este utilizat în lucrarea de față, se înțelege o poziție într-o proteină și identitatea sa de aminoacid asociată. De exemplu, Asparagină 297 (denumită și Asn297 sau N297) este un reziduu la poziția 297 în anticorpul uman IgG1.

Prin "Fab" sau "regiune Fab", așa cum este utilizată în lucrarea de față, se înțelege polipeptida care cuprinde domeniile de imunoglobulină VH, CH1, VL și CL. Fab se poate referi la această regiune în mod izolat sau la această regiune în contextul unui anticorp cu lungime completă, fragment de anticorp sau proteină de fuziune Fab. Prin "Fv" sau "fragment Fv" sau "regiune Fv" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o polipeptidă care cuprinde domeniile VL și VH ale unui singur anticorp. După cum va fi apreciat de cei din domeniu, acestea sunt în general alcătuite din două lanțuri.

Prin "modificare a subclasei de IgG" sau "modificare a izotipului" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o modificare a aminoacizilor care transformă un aminoacid dintr-un izotip de IgG în aminoacidul corespunzător dintr-un izotip de IgG diferit, aliniat. De exemplu, deoarece IgG1 cuprinde o tirozină și IgG2 o fenilalanină la poziția UE 296, o substituție F296Y în IgG2 este considerată o modificare a subclasei de IgG.

Prin "modificare non-naturală", așa cum este utilizat în lucrarea de față, se înțelege o modificare a aminoacizilor care nu este izotipică. De exemplu, deoarece niciuna dintre IgG nu conține o serină la poziția 434, substituția 434S în IgG1, IgG2, IgG3 sau IgG4 (sau hibridii acestora) este considerată o modificare non-naturală.

Prin "aminoacid" și "identitate de aminoacizi" așa cum se utilizează în lucrarea de față se înțelege unul dintre cei 20 de aminoacizi naturali care sunt codificați de ADN și ARN.

Prin "funcție efectorie" așa cum este utilizată în lucrarea de față se înțelege un eveniment biochimic care rezultă din interacțiunea unei regiuni Fc a anticorpului cu un receptor sau ligand de Fc. Funcțiile efectoare includ, dar nu sunt limitate la, ADCC, ADCP și CDC.

Prin "ligand de Fc de IgG" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o moleculă, de preferință o polipeptidă, de la orice organism care se leagă de regiunea Fc a unui anticorp IgG pentru a forma un complex Fc/ligand de Fc. Liganzii de Fc includ, dar fără să se limiteze la, FcγRI, FcγRII, FcγRIII, FcγRn, C1q, C3, lectină cu legare la manan, receptorul de manoză, proteina stafilococică A, proteina streptococică G și FcγR viral. Liganzii de Fc includ, de asemenea, omologii receptorilor de Fc (FcRH), care sunt o familie de receptori de Fc care sunt omologi la FcγRs (Davis și colab., 2002, Immunological Reviews 190:123-136). Liganzii de Fc pot include molecule nedescoperite care se leagă la Fc. Liganzi de Fc de IgC particulari sunt FcRn și receptori de Fc gamma. Prin "ligand de Fc" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o moleculă, de preferință o polipeptidă, de la orice organism care se leagă de regiunea Fc a unui anticorp pentru a forma un complex Fc/ligand de Fc.

Prin "receptor de Fc gamma", "FcγR" sau "FcγammaR" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege orice membru al familiei de proteine care se leagă la regiunea Fc a anticorpului IgG și este codificat de o genă FcγR. La om, această familie include, dar fără să se limiteze la, FcγRI (CD64), incluzând izoforme FcγRIa, FcγRIb și FcγRIc; FcγRII (CD32), incluzând izoforme FcγRIIa (inclusiv alotipurile H131 și R131), FcγRIIb (inclusiv FcγRIIb-1 și FcγRIIb-2) și FcγRIIc; și FcγRIII (CD16), inclusiv izoformele FcγRIIIa (inclusiv alotipurile V158 și F158) și FcγRIIIb (inclusiv alotipurile FcγRIIb-NA1 și FcγRIIb-NA2) (Jefferis și colab., 2002, Immunol Lett 82: 57-65), precum și orice FcγR-uri sau izoforme sau alotipuri de FcγR umane nedescoperite. Un FcγR poate proveni de la orice organism, incluzând dar fără a se limita la acestea, oameni, șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe. FcγR-urile de șoarece includ, dar fără să se limiteze la, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) și FcγRIII-2 (CD16-2), precum și orice FcγR-uri sau izoforme sau alotipuri de FcγR de șoarece nedescoperite.

Prin "FcRn" sau "receptor de Fc neonatal" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o proteină care se leagă la regiunea Fc a anticorpului IgG și este codificată cel puțin parțial de o genă FcRn. FcRn poate proveni din orice organism, incluzând dar fără a se limita la acestea, oameni, șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe. După cum se știe în domeniu, proteina funcțională FcRn cuprinde două polipeptide, adesea denumite lanțul greu și lanțul ușor. Lanțul ușor este beta-2-microglobulină, iar lanțul greu este codificat de gena FcRn. Dacă nu se specifică altfel în lucrarea de față, FcRn sau o proteină FcRn se referă la complexul de lanț greu de FcRn cu beta-2-microglobulină. O varietate de variante de FcRn utilizate pentru a crește legarea la receptorul FcRn și, în unele cazuri, pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică, sunt prezentate în Legenda Figurii din Figura 83.

Prin "polipeptidă mamă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o polipeptidă inițială care este modificată ulterior pentru a genera o variantă. Polipeptida mamă poate fi o polipeptidă naturală sau o variantă sau o versiune prelucrată a unei polipeptide naturale. Polipeptida mamă se poate referi la polipeptida însăși, compoziții care cuprind polipeptida mamă sau secvența de aminoacizi care o codifică. În consecință, prin "imunoglobulină mamă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o polipeptidă imunoglobulină nemodificată care este modificată pentru a genera o variantă, și prin "anticorp mamă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege un anticorp nemodificat care este modificat pentru a genera o variantă de anticorp. Trebuie remarcat faptul că "anticorpii mamă" include anticorpi comerciali cunoscuți, produși prin recombinare, așa cum este prezentat mai jos.

Prin "Fc" sau "regiune Fc" sau "domeniu Fc" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege polipeptida care cuprinde regiunea constantă a unui anticorp, excluzând primul domeniu de imunoglobulină de regiune constantă și, în unele cazuri, o parte a balamalei. Astfel, Fc se referă la ultimele două domenii de imunoglobulină de regiune constantă de IgA, IgD și IgG, ultimele trei domenii de imunoglobulină de regiune constantă de IgE și IgM și balama flexibilă N-terminală la aceste domenii. Pentru IgA și IgM, Fc poate include lanțul J. Pentru IgG, domeniul Fc cuprinde domeniile de imunoglobulină Cy2 și Cy3 (Cy2 și Cy3) și regiunea balama inferioară între Cy1 (Cy1) și Cy2 (Cy2). Deși limitele regiunii Fc pot varia, regiunea Fc a lanțului greu de IgG umană este de obicei definită încât să includă reziduurile C226 sau P230 până la capătul său carboxil-terminal, în care numerotarea este conform indexului UE al lui Kabat. În unele variante de realizare, așa cum este descris mai complet mai jos, se fac modificări ale aminoacizilor în regiunea Fc, de exemplu pentru a modifica legarea la unul sau mai mulți receptori FcγR sau la receptorul FcRn.

Prin "regiune constantă grea" în lucrarea de față se înțelege porțiunea CH1-balama-CH2-CH3 a unui anticorp.

Prin "proteină de fuziune de Fc" sau "imunoadezină" în lucrarea de față se înțelege o proteină care cuprinde o regiune Fc, în general legată (opțional printr-un fragment linker, așa cum este descris aici) la o proteină diferită, cum ar fi un fragment de legare la o proteină țintă, așa cum este descris aici. În unele cazuri, un monomer al anticorpului heterodimeric cuprinde un lanț greu de anticorp (fie incluzând un scFv sau incluzând în plus un lanț ușor), iar celălalt monomer este o fuziune de Fc, cuprinzând un domeniu Fc variantă și un ligand. În unele variante de realizare, aceste entități "jumătate anticorp-jumătate proteină de fuziune" sunt denumite "Fuziocrin".

Prin "poziție" așa cum este utilizată în lucrarea de față se înțelege o locație în secvența unei proteine. Pozițiile pot fi numerotate secvențial sau în conformitate cu un format stabilit, de exemplu, indexul UE pentru numerotarea anticorpilor.

Prin "antigen țintă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege molecula care este legată în mod specific de regiunea variabilă a unui anticorp dat. Un antigen țintă poate fi o proteină, carbohidrat, lipidă sau alt compus chimic. Un număr mare de antigene țintă adecvate sunt descrise mai jos.

Prin "cateneitate" în contextul monomerilor anticorpilor heterodimerici conform invenției în lucrarea de față se înțelege că, similar celor două catene de ADN care se "potrivesc", variante de heterodimerizare sunt încorporate în fiecare monomer pentru a păstra capacitatea de "a se potrivi" pentru a forma heterodimeri. De exemplu, dacă unele variante de pI sunt prelucrate în monomer A (de exemplu, determinând creșterea pI), atunci variantele sterice care sunt "perechi de încărcare" care pot fi utilizate, de asemenea, nu interferează cu variantele de pI, de exemplu, variantele de încărcare care determină un pI mai mare sunt puse pe aceeași "catenă" sau "monomer" pentru a păstra ambele funcționalități. În mod similar, pentru variantele "asimetrice" care vin în perechi dintr-un set așa cum este prezentat mai detaliat mai jos, specialistul în domeniu va lua în considerare pI pentru a decide în ce catenă sau monomer care încorporează un set de pereche va merge, astfel încât separarea pI să fie maximizată folosind pI al celor asimetrice, de asemenea.

Prin "celulă țintă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege o celulă care exprimă un antigen țintă.

Prin "regiune variabilă" așa cum este utilizat în lucrarea de față se înțelege regiunea unei imunoglobuline care cuprinde unul sau mai multe domenii Ig substanțial codificate de oricare dintre genele V.kappa., V.lamda și/sau VH care alcătuiesc, respectiv, locusurile genetice ale imunoglobulinei de lanț kappa, lambda și greu.

Prin "tip sălbatic sau WT" în lucrarea de față se înțelege o secvență de aminoacizi sau o secvență de nucleotide care se găsește în natură, incluzând variații alelice. O proteină WT are o secvență de aminoacizi sau o secvență de nucleotide care nu a fost modificată intenționat.

Anticorpii conform prezentei invenții sunt în general izolați sau recombinati. "Izolati", atunci când este utilizat pentru a descrie diferitele polipeptide dezvăluite în lucrarea de față, înseamnă o polipeptidă care a fost identificată și separată și/sau recuperată dintr-o celulă sau cultură celulară din care ea a fost exprimată. De obicei, o polipeptidă izolată va fi preparată prin cel puțin o etapă de purificare. Un "anticorp izolat" se referă la un anticorp care este substanțial lipsit de alți anticorpi având specificități antigenice diferite. "Recombinat" înseamnă că anticorpii sunt generați folosind tehnici de acid nucleic recombinat în celule gazdă exogene.

"Legare specifică" sau "se leagă în mod specific la" sau este "specifică pentru" un anumit antigen sau un epitop înseamnă legare care este diferită măsurabil de o interacțiune nespecifică. Legarea specifică poate fi măsurată, de exemplu, prin determinarea legării unei molecule în comparație cu legarea unei molecule martor, care, în general, este o moleculă cu structură similară care nu are activitate de legare. De exemplu, legarea specifică poate fi determinată de competiția cu o moleculă martor care este similară cu ținta.

Legarea specifică pentru un anumit antigen sau un epitop poate fi prezentată, de exemplu, de un anticorp care are o KD pentru un antigen sau epitop de cel puțin aproximativ 10⁻⁴ M, cel puțin aproximativ 10⁻⁵ M, cel puțin aproximativ 10⁻⁶ M, cel puțin aproximativ 10⁻⁷ M, cel puțin aproximativ 10⁻⁸ M, cel puțin aproximativ 10⁻⁹ M, în mod alternativ cel puțin aproximativ 10⁻¹⁰ M, cel puțin aproximativ 10⁻¹¹ M, cel puțin aproximativ 10⁻¹² M sau mai mare, în care KD se referă la o rată de disociere a unei interacțiuni particulare anticorp-antigen. De obicei, un anticorp care se leagă în mod specific la un antigen va avea o KD care este de 20, 50, 100, 500, 1000, 5.000, 10.000 sau de mai multe ori mai mare pentru o moleculă martor în raport cu antigenul sau epitopul.

De asemenea, legarea specifică pentru un anumit antigen sau un epitop poate fi prezentată, de exemplu, de către un anticorp având un KA sau Ka pentru un antigen sau epitop de cel puțin 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5.000 -, 10.000 sau de mai multe ori mai mare pentru epitop în raport cu un martor, unde KA sau Ka se referă la o rată de asociere a unei interacțiuni particulare anticorp-antigen.

II Prezentare generală

Anticorpi bispecifici care co-cuplează CD3 și un antigen tumoral țintă au fost proiectați și utilizați pentru a redirecționa celulele T pentru a ataca și a liza celule tumorale țintă. Exemplele includ formatele BiTE și DART, care cuplează în mod monovalent CD3 și un antigen tumoral. Deși abordarea țintirii CD3 a arătat o promisiune considerabilă, un efect secundar comun al acestor terapii este producția asociată de citokine, care duce adesea la sindromul de eliberare a citokinelor toxice. Deoarece domeniul de legare anti-CD3 al anticorpului bispecific se cuplează cu toate celulele T, este recrutat subșetul de celule T CD4 producătoare de citokine. Mai mult, subșetul de celule T CD4 include celule T reglatoare, a căror recrutare și înmulțire pot duce potențial la inhibarea imunității și pot avea un impact negativ asupra inhibării tumorilor pe termen lung. În plus, aceste formate nu conțin domenii Fc și prezintă perioade de înjumătățire plasmatică foarte scurte la pacienți.

Deși abordarea țintirii CD3 a arătat o promisiune considerabilă, un efect secundar comun al acestor terapii este producția asociată de citokine, care duce adesea la sindromul de eliberare a citokinelor toxice. Deoarece domeniul de legare anti-CD3 al anticorpului bispecific se cuplează cu toate celulele T, este recrutat subsetul de celule T CD4 producătoare de citokine. Mai mult, subsetul de celule T CD4 include celule T reglatoare, a căror recrutare și înmulțire pot duce potențial la inhibarea imunității și pot avea un impact negativ asupra inhibării tumorilor pe termen lung. O astfel de cale posibilă de a reduce producția de citokine și, eventual, de a reduce activarea celulelor T CD4 este prin reducerea afinității domeniului anti-CD3 pentru CD3.

În consecință, în unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează structuri de anticorpi cuprinzând domenii de legare la antigen anti-CD3 care sunt lianți "puternici" sau "cu afinitate ridicată" la CD3 (de exemplu, un exemplu sunt domenii variabile grele și ușoare, reprezentate ca H1.30_L1.47 (opțional incluzând un linker încărcat, după caz)) și, de asemenea, se leagă la CD38. În alte variante de realizare, prezenta invenție furnizează structuri de anticorpi cuprinzând domenii de legare la antigen anti-CD3 care sunt lianți "slabi" sau "cu afinitate inferioară" la CD3. Variante de realizare suplimentare furnizează structuri de anticorpi cuprinzând domenii de legare la antigen anti-CD3 care au afinitate intermediară sau "medie" la CD3 care se leagă și la CD38.

Ar trebui apreciat faptul că secvențele de anti-CD3 "ridicată, medie, scăzută" conform prezentei invenții pot fi utilizate într-o varietate de formate de heterodimerizare. În timp ce majoritatea dezvăluirii din lucrarea de față folosește formatul "deschizător de sticle" al heterodimerilor, aceste secvențe variabile grele și ușoare, precum și secvențele scFv (și secvențele Fab care cuprind aceste secvențe variabile grele și ușoare) pot fi utilizate în alte formate, precum cele descrise în Figura 2 din Publicația WO Nr. 2014/145806.

În consecință, prezenta descriere furnizează anticorpi heterodimerici care se leagă la două antigene diferite, de exemplu anticorpul sunt "bispecifici", prin aceea că ei se leagă la două antigene țintă diferite, în general țintesc antigene tumorale (TTA-uri) așa cum este descris mai jos. Acești anticorpi heterodimerici se pot lega la aceste antigene țintă fie în mod monovalent (de exemplu, există un singur domeniu de legare la antigen, cum ar fi o pereche de domenii grele variabile și ușoare variabile), sau în mod bivalent (există două domenii de legare la antigen care se leagă fiecare independent la antigen). Anticorpul heterodimeric conform invenției se bazează pe utilizarea de diferiți monomeri care conțin substituții de aminoacizi care "asimmetrizează" formarea heterodimerilor peste homodimeri, așa cum este prezentat mai complet mai jos, cuplat cu "variante de PI" care permit purificarea simplă a heterodimerilor departe de homodimeri, așa cum este prezentat în mod similar mai jos. Pentru anticorpul bispecific heterodimeric conform invenției, prezenta invenție se bazează în general pe utilizarea domeniilor Fc prelucrate sau variante care se pot auto-asambla în celulele de producție pentru a produce proteine heterodimerice, și pe metode pentru a genera și purifica astfel de proteine heterodimerice. **III. Anticorpi**

Prezenta dezvăluire se referă la generarea de anticorpi bispecifici care se leagă la două antigene diferite, de exemplu CD3 și un antigen tumoral țintă cum ar fi CD20, CD38 și CD123, și sunt în general anticorpi terapeutici. După cum este discutat mai jos, termenul "anticorp" este utilizat în modul general. Anticorpul care se folosește în prezenta invenție pot avea mai multe formate așa cum este descris aici, incluzând anticorpi tradiționali precum și derivați de anticorpi, fragmente și mimetice, descrise în lucrarea de față.

Unitățile structurale tradiționale ale anticorpilor cuprind în mod tipic un tetramer. Fiecare tetramer este de obicei compus din două perechi identice de lanțuri polipeptidice, fiecare pereche având un lanț "ușor" (de obicei având o masă moleculară de aproximativ 25 kDa) și un lanț "greu" (de obicei având o masă moleculară de aproximativ 50-70 kDa). Lanțurile ușoare umane sunt clasificate ca lanțuri ușoare kappa și lambda. Prezenta dezvăluire se referă la clasa IgG, care are mai multe subclase, incluzând, fără să se limiteze la, IgG1, IgG2, IgG3 și IgG4. Astfel, "izotip" așa cum este utilizat în lucrarea de față se referă la oricare dintre subclasele de imunoglobuline definite prin caracteristicile chimice și antigenice ale regiunilor lor constante. Ar trebui să se înțeleagă că anticorpul terapeutic pot cuprinde, de asemenea, hibrizi de izotipuri și/sau subclase. De exemplu, așa cum se arată în Publicația US 2009/0163699, prezenta invenție înglobează prelucrarea de pI a hibrizilor IgG1/G2.

Porțiunea amino-terminală a fiecărui lanț include o regiune variabilă de aproximativ 100 până la 110 sau mai mulți aminoacizi responsabilă în principal de recunoașterea antigenului, la care se face referire în general în domeniu și în lucrarea de față ca "domeniul Fv" sau "regiunea Fv". În regiunea variabilă, sunt reunite trei bucle pentru fiecare dintre domeniile V ale lanțului greu și ale lanțului ușor pentru a forma un situs de legare la antigen. Fiecare dintre bucle este denumită ca o regiune de determinare a complementarității (denumită în continuare "CDR"), în

care variația în secvența de aminoacizi este cea mai semnificativă. "Variabilă" se referă la faptul că anumite segmente ale regiunii variabile diferă foarte mult ca secvență între anticorpi. Variabilitatea în cadrul regiunii variabile nu este distribuită uniform. În schimb, regiunile V constau din întinderi relativ invariabile numite regiuni cadru (FR) de 15-30 de aminoacizi separate de regiuni mai scurte cu variabilitate extremă numite "regiuni hipervariabile", care sunt fiecare de 9-15 aminoacizi în lungime sau mai lungi.

Fiecare VH și VL este compus din trei regiuni hipervariabile ("regiuni de determinare a complementarității", "CDR") și patru FR-uri, dispuse de la capătul amino-terminal către capătul carboxi-terminal în următoarea ordine: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

Regiunea hipervariabilă cuprinde în general reziduuri de aminoacizi de la aproximativ reziduurile de aminoacizi 24-34 (LCDR1; "L" înseamnă lanț ușor), 50-56 (LCDR2) și 89-97 (LCDR3) în regiunea variabilă a lanțului ușor și aproximativ 31-35B (HCDR1; "H" înseamnă lanț greu), 50-65 (HCDR2) și 95-102 (HCDR3) în regiunea variabilă a lanțului greu; Kabat și colab., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, Ediția a 5-a. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) și/sau acele reziduuri care formează o buclă hipervariabilă (de exemplu, reziduurile 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) și 91-96 (LCDR3) în regiunea variabilă a lanțului ușor și 26-32 (HCDR1), 53-55 (HCDR2) și 96-101 (HCDR3) din regiunea variabilă a lanțului greu; Chothia și Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917. CDR-uri specifice conform invenției sunt descrise mai jos.

Pe parcursul prezentei descrieri, sistemul de numerotare Kabat este utilizat în general când se face referire la un reziduu din domeniul variabil (aproximativ, reziduurile 1-107 din regiunea variabilă a lanțului ușor și reziduurile 1-113 din regiunea variabilă a lanțului greu) și sistemul de numerotare UE pentru regiunile Fc (de exemplu, Kabat și colab., supra. (1991)).

Este furnizat un număr mare de seturi de CDR diferite. În acest caz, un "set complet de CDR" cuprinde cele trei CDR-uri ușoare variabile și cele trei CDR-uri grele variabile, de exemplu, un vLCDR1, vLCDR2, vLCDR3, vHCDR1, vHCDR2 și vHCDR3. Acestea pot face parte dintr-un domeniu ușor variabil sau greu variabil mai mare, după caz. În plus, așa cum este prezentat mai complet în lucrarea de față, domeniile grele variabile și ușoare variabile pot fi pe lanțuri polipeptidice separate, atunci când este utilizat un lanț greu și ușor (de exemplu, când se utilizează Fab-uri), sau pe un singur lanț polipeptidic în cazul secvențelor scFv.

CDR-urile contribuie la formarea situsului de legare la antigen sau, mai precis, a situsului de legare la epitop ale anticorpilor. "Epitop" se referă la un determinant care interacționează cu un situs specific de legare la antigen din regiunea variabilă a unei molecule de anticorp cunoscută sub numele de paratop. Epitopii sunt grupări de molecule precum aminoacizi sau lanțuri laterale de zahăr și au de obicei caracteristici structurale specifice, precum și caracteristici de încărcare specifice. Un singur antigen poate avea mai mult de un epitop.

Epitopul poate cuprinde reziduuri de aminoacizi direct implicați în legare (numită și componentă imunodominantă a epitopului) și alte reziduuri de aminoacizi, care nu sunt direct implicați în legare, cum ar fi reziduuri de aminoacizi care sunt efectiv blocați de peptida de legare la antigen în mod specific; cu alte cuvinte, restul de aminoacid se află în amprenta peptidei de legare la antigen în mod specific.

Epitopii pot fi conformaționali sau liniari. Un epitop conformațional este produs din aminoacizi juxtapuși spațial din diferite segmente ale lanțului polipeptidic liniar. Un epitop liniar este unul produs din reziduuri de aminoacizi adiacente într-un lanț polipeptidic. Epitopii conformaționali și neconformaționali se pot diferenția prin faptul că legarea la primul dar nu la cel din urmă se pierde în prezența solvenților de denaturare.

Un epitop include, în mod obișnuit, cel puțin 3 și, de obicei, cel puțin 5 sau 8-10 aminoacizi într-o conformație spațială unică. Anticorpilor care recunosc același epitop pot fi verificați printr-un imuno-test simplu care arată capacitatea unui anticorp de a bloca legarea unui alt anticorp la un antigen țintă, de exemplu "acoperire (binning)".

Porțiunea carboxi-terminală a fiecărui lanț definește o regiune constantă responsabilă în primul rând de funcția efectoare. Kabat și colab. au colectat numeroase secvențe primare ale regiunilor variabile ale lanțurilor grele și ale lanțurilor ușoare. Pe baza gradului de conservare a secvențelor, aceștia au clasificat secvențele primare individuale în CDR și cadru și au făcut o listă a acestora (vezi SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, ediția a 5-a, publicația NIH, nr. 91-3242, EA Kabat și colab.).

În subclasa IgG de imunoglobuline, există mai multe domenii de imunoglobulină în lanțul greu. Prin "domeniu de imunoglobulină (Ig)" în lucrarea de față se înțelege o regiune a unei imunoglobuline având o structură terțiară distinctă. De interes în prezenta invenție sunt domeniile lanțului greu, incluzând domeniile grele constante (CH) și domeniile balama. În contextul anticorpilor IgG, izotipurile de IgG au fiecare trei regiuni CH. În consecință, domeniile "CH" în

contextul IgG sunt după cum urmează: "CH1" se referă la pozițiile 118-220 în conformitate cu indexul UE al lui Kabat. "CH2" se referă la pozițiile 237-340 conform indexului UE ca în Kabat, iar "CH3" se referă la pozițiile 341-447 conform indexului UE al lui Kabat. Așa cum este prezentat aici și descris mai jos, variantele de pI pot fi în una sau mai multe dintre regiunile CH, precum și

5 în regiunea balama, discutate mai jos.

Trebuie remarcat faptul că secvențele descrise în lucrarea de față încep la regiunea CH1, poziția 118; regiunile variabile nu sunt incluse, cu excepția celor menționate. De exemplu, primul aminoacid din SEQ ID NO: 2, deși este desemnat ca poziția "1" în listarea secvenței, corespunde poziției 118 din regiunea CH1, conform numerotării UE.

10 Un alt tip de domeniu Ig al lanțului greu este regiunea balama. Prin "balama" sau "regiune balama" sau "regiune balama a anticorpului" sau "regiune balama de imunoglobulină" în lucrarea de față se înțelege polipeptida flexibilă care cuprinde aminoacizii dintre primul și al doilea domeniu constant ale unui anticorp. Structural, domeniul CH1 de IgG se termină la poziția UE 220, iar domeniul CH2 de IgG începe la poziția reziduu UE 237. Astfel, pentru IgG balamaa anticorpului este definit în lucrarea de față că include pozițiile 221 (D221 în IgG1) până la 236 (G236 în IgG1), în care numerotarea este în conformitate cu indexul UE precum în Kabat. În unele

15 variante de realizare, de exemplu în contextul unei regiuni Fc, este inclusă balamaa inferioară, unde "balamaa inferioară" se referă în general la pozițiile 226 sau 230. Așa cum s-a menționat în lucrarea de față, variantele de pI pot fi făcute și în regiunea balamalelor.

20 Lanțul ușor cuprinde în general două domenii, domeniul ușor variabil (care conține CDR-urile lanțului ușor și împreună cu domeniile grele variabile formează regiunea Fv) și o regiune a lanțului ușor constantă (adesea denumită CL sau Cκ).

O altă regiune de interes pentru substituții suplimentare, evidențiată mai jos, este regiunea Fc.

25 Sunt furnizate diferite domenii ale anticorpilor. Așa cum este descris aici și este cunoscut în domeniu, anticorpii heterodimerici conform invenției cuprind domenii diferite în lanțurile grele și ușoare, care pot fi suprapuse, de asemenea. Aceste domenii includ, dar nu se limitează la ele, domeniul Fc, domeniul CH1, domeniul CH2, domeniul CH3, domeniul balama, domeniul constant greu (domeniul CH1-balama-Fc sau CH1-balama-CH2-CH3), domeniul greu

30 variabil, domeniul ușor variabil, domeniul constant ușor, domeniile FAb și domeniile scFv. Astfel, "domeniul Fc" include domeniul -CH2-CH3 și, opțional, un domeniu balama. Lanțul greu cuprinde un domeniu greu variabil și un domeniu constant, care include un domeniu balama-Fc CHI-opțional cuprinzând un CH2-CH3. Lanțul ușor cuprinde un lanț ușor variabil și domeniul ușor constant.

35 Unii anticorpi cuprind cel puțin un domeniu scFv, care, deși nu apare în mod natural, include în general un domeniu greu variabil și un domeniu ușor variabil, legate între ele printr-un linker scFv. Așa cum se arată în lucrarea de față, există o serie de linkeri scFv adecvați care pot fi utilizați, incluzând legături peptidice tradiționale, generați prin tehnici recombinante.

40 Peptida linker poate include predominant următoarele reziduuri de aminoacizi: Gly, Ser, Ala sau Thr. Peptida linker ar trebui să aibă o lungime care să fie adecvată pentru a lega două molecule în așa fel încât să preia conformația corectă una față de alta, astfel încât ele să păstreze activitatea dorită. Într-o variantă de realizare, linkerul are o lungime de la aproximativ 1 până la 50 de aminoacizi, preferabil aproximativ 1 până la 30 de aminoacizi în lungime. Într-o variantă de realizare, pot fi folosiți linkeri cu lungimea de 1 până la 20 de aminoacizi, cei de la aproximativ 5

45 la aproximativ 10 aminoacizi găsim și utilizare în unele variante de realizare. Linkeri utili includ polimeri glicină-serină, incluzând de exemplu (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGS)_n și (GGGS)_n, unde n este un număr întreg de cel puțin unu (și în general de la 3 la 4), polimeri glicină-alanină, polimeri alanină-serină și alți linkeri flexibili. Alternativ, o varietate de polimeri neproteici, incluzând, fără să se limiteze la, polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol, polioxialchileni sau copolimeri

50 de polietilen glicol și polipropilen glicol, își pot găsi utilizare ca linkeri, adică pot fi folosiți ca linkeri. Alte secvențe linker pot include orice secvență cu orice lungime a domeniului CL/CH1, dar nu toate reziduurile domeniului CL/CH1; de exemplu primele 5-12 reziduuri de aminoacizi din domeniile CL/CH1. Linkerii pot fi derivați din lanțul ușor de imunoglobulină, de exemplu Cκ sau Cλ. Linkerii pot fi derivați din lanțuri grele de imunoglobulină de orice izotip, incluzând, de exemplu, Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cα1, Cα2, Cδ, Cε și Cμ. Secvențele linker pot fi, de asemenea, derivate din alte proteine, cum ar fi proteinele Ig-like (de exemplu, TCR, FcR, KIR), secvențe derivate din regiunea balamala și alte secvențe naturale din alte proteine.

60 Linkerul poate fi un "linker de domeniu", utilizat pentru a lega oricare două domenii așa cum este prezentat în lucrarea de față împreună. Deși se poate utiliza orice linker adecvat, multe variante de realizare utilizează un polimer glicină-serină, incluzând de exemplu (GS)_n, (GSGGS)_n,

(GGGGS)_n și (GGGS)_n, unde *n* este un număr întreg care este cel puțin unu (și în general de la 3 până la 4 până la 5), precum și orice secvență de peptidă care permite atașarea prin recombinare a celor două domenii cu suficientă lungime și flexibilitate pentru a permite fiecărui domeniu să-și păstreze funcția biologică. În unele cazuri, și cu atenție acordată "cateneității", așa cum este

5 subliniat mai jos, pot fi utilizați linkerii de domeniu încărcăți, așa cum sunt utilizați în unele variante de realizare a linkerilor scFv.

Linkerul scFv poate fi un linker scFv încărcat, mai mulți dintre aceștia fiind prezentați în Figura 33. În consecință, sunt furnizați linkerii scFv încărcăți, pentru a facilita separarea în pl între un prim și un al doilea monomer. Adică, prin încorporarea unui linker scFv încărcat, fie

10 pozitiv sau negativ (sau ambele, în cazul scaffold-urilor care utilizează scFv-uri pe monomeri diferiți), acest lucru permite monomerului care cuprinde linkerul încărcat să modifice pl fără a face alte modificări în domeniile Fc. Acești linkerii încărcăți pot fi înlocuiți în orice linkerii standard care conțin scFv. Din nou, așa cum va fi apreciat de persoanele de specialitate în domeniu, linkerii scFv încărcăți sunt utilizați pe "catena" sau monomerul corect, în funcție de modificările dorite în pl. De

15 exemplu, așa cum s-a discutat în lucrarea de față, pentru a obține anticorp heterodimeric cu format F triplu, se calculează pl original al regiunii Fv pentru fiecare dintre domeniile de legare la antigen dorite și se alege unul pentru a fabrica un scFv și, în funcție de pl, se aleg linkerii fie pozitiv fie negativi.

Linkerii de domeniu încărcăți pot fi utilizați și pentru a crește separarea de pl a monomerilor conform invenției și, astfel, cei incluși în Figura 33 pot fi utilizați în orice variantă de realizare a prezentei invenții în care este utilizat un linker.

Anticorpul pot fi cu lungime completă. Prin "anticorp cu lungime completă" în lucrarea de față se înțelege structura care constituie forma biologică naturală a unui anticorp, incluzând regiuni variabile și constante, incluzând una sau mai multe modificări așa cum este prezentat în

25 lucrarea de față, în special în domeniile Fc pentru a permite fie formarea prin heterodimerizare, fie purificarea heterodimerilor separat de homodimeri. Anticorpul cu lungime completă include în general domeniul Fab și Fc și pot conține în plus domenii suplimentare de legare la antigen, cum ar fi scFv-uri, așa cum este descris în general în Figura.

Anticorpul poate fi un fragment de anticorp, atata timp cât acesta conține cel puțin un domeniu constant care poate fi prelucrat pentru a produce heterodimeri, cum ar fi prelucrarea la pl. Alte fragmente de anticorpi care pot fi utilizate includ fragmente care conțin unul sau mai multe

30 domenii CH1, CH2, CH3, balama și CL conform invenției care au fost prelucrate la pl. De exemplu, fuziunile de Fc sunt fuziuni ale regiunii Fc (CH2 și CH3, opțional cu regiunea balama) fuzionate la o altă proteină. În domeniu sunt cunoscute mai multe fuziuni de Fc și pot fi

35 îmbunătățite prin adăugarea variantelor de heterodimerizare ale invenției. În cazul de față, pot fi realizate fuziuni de anticorpi cuprinzând CH1; CH1, CH2 și CH3; CH2; CH3; CH2 și CH3; CH1 și CH3, oricare sau toate dintre acestea pot fi realizate opțional cu regiunea balama, utilizând orice combinație de variante de heterodimerizare descrise în lucrarea de față.

În special, formatele ilustrate în Figura 1 sunt anticorpi, denumiți de obicei "anticorpi heterodimerici", ceea ce înseamnă că proteina are cel puțin două secvențe Fc asociate auto-asamblate într-un domeniu Fc heterodimeric.

Anticorpi himerici și umanizați

Anticorpul poate fi un amestec din diferite specii, de exemplu un anticorp himeric și/sau un anticorp umanizat. În general, atât "anticorpii himerici", cât și "anticorpii umanizați" se referă

45 la anticorpi care combină regiuni de la mai multe specii. De exemplu, "anticorpii himerici" cuprind în mod tradițional regiune(regiuni) variabile de la un șoarece (sau șobolan, în unele cazuri) și regiune(regiuni) constante de la un om. "Anticorpii umanizați" se referă, în general, la anticorpi non-umani care au avut regiuni cadru de domeniu variabil schimbate cu secvențe regăsite în anticorpi umani. În general, într-un anticorp umanizat, întregul anticorp, cu excepția CDR-urilor, este codificat de o polinucleotidă de origine umană sau este identic cu un astfel de anticorp, cu excepția CDR-urilor sale. CDR-urile, care unele sau toate sunt codificate de acizi nucleici originari

50 dintr-un organism non-uman, sunt grefate în fragmentele cadru foaie-beta ale unei regiuni variabile de anticorp uman pentru a crea un anticorp, a cărui specificitate este determinată de CDR-urile grefate. Crearea unor astfel de anticorpi este descrisă în, de exemplu, WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321: 522-525, Verhoeven și colab., 1988, Science 239: 1534-1536.

"Mutația înapoi" a unor reziduuri de cadru acceptor selectate la reziduurile donorului corespunzător este deseori necesară pentru a recâștiga afinitatea care se pierde în constructul grefat inițial (US 5530101; US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213). Anticorpul umanizat va cuprinde, de asemenea, în mod

60 optim cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a imunoglobulinei, în mod tipic aceea a unei imunoglobuline umane, și astfel va cuprinde în mod tipic o regiune Fc umană. Anticorpi umanizați

pot fi generați, de asemenea, folosind șoareci cu un sistem imunitar modificat genetic. Roque și colab., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654.

O varietate de tehnici și metode pentru umanizarea și remodelarea anticorpilor non-umani sunt bine cunoscute în domeniu (vezi Tsurushita & Vasquez, 2004, *Humanization of Monoclonal Antibodies*, *Molecular Biology of B Cells*, 533-545, Elsevier Science (SUA), și referințele citate în acesta).

Metodele de umanizare includ, dar fără să se limiteze la, metode descrise în Jones și colab., 1986, *Nature* 321: 522-525; Riechmann și colab., 1988, *Nature* 332: 323-329; Verhoeven și colab., 1988, *Science*, 239: 1534-1536; Queen și colab., 1989, *Proc Natl Acad Sci, SUA* 86: 10029-33; He și colab., 1998, *J. Immunol.* 160: 1029-1035; Carter și colab., 1992, *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4285-9, Presta și colab., 1997, *Cancer Res.* 57(20):4593-9; Gorman și colab., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 4181-4185; O'Connor și colab., 1998, *Protein Eng* 11:321-8.

Umanizarea sau alte metode de reducere a imunogenității regiunilor variabile ale anticorpilor non-umani pot include metode de rețetare, așa cum este descris de exemplu în Roguska și colab., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. SUA* 91:969-973.

Uneori, anticorpul mamă a fost maturizat pentru afinitate, așa cum se cunoaște în domeniu. Metode bazate pe structuri pot fi utilizate pentru umanizarea și maturizarea pentru afinitate, de exemplu așa cum este descris în US2006-0008883. Metodele bazate pe selecție pot fi folosite pentru umanizarea și/sau maturizarea pentru afinitate a regiunilor variabile ale anticorpului, incluzând, fără să se limiteze la, metode descrise în Wu și colab., 1999, *J. Mol. Biol.* 294:151-162; Baca și colab., 1997, *J. Biol. Chem.* 272(16): 10678-10684; Rosok și colab., 1996, *J. Biol. Chem.* 271(37): 22611-22618; Rader și colab., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. SUA* 95: 8910-8915; Krauss și colab., 2003, *Protein Engineering* 16(10):753-759. Alte metode de umanizare pot implica grefarea doar a unor părți ale CDR-urilor, incluzând, dar fără a se limita la acestea, metode descrise în Tan și colab., 2002, *J. Immunol.* 169:1119-1125; De Pascalis și colab., 2002, *J. Immunol.* 169:3076-3084.

IV. Anticorpi heterodimerici

Sunt furnizați anticorpi heterodimerici care se bazează pe utilizarea a două secvențe Fc variante ale lanțului greu diferite, care se vor auto-asambla pentru a forma domeniul Fc heterodimeric și anticorpi heterodimerici.

Prezenta invenție se referă la noi structuri pentru a furniza anticorpi heterodimerici care permit legarea la mai mult de un antigen sau ligand, de exemplu pentru a permite legarea bispecifică. Structurile anticorpilor heterodimerici se bazează pe natura auto-asamblării a celor două domenii Fc ale lanțurilor grele de anticorpi, de exemplu, doi "monomeri" care se assemblează într-un "dimer". Anticorpii heterodimerici sunt produși prin modificarea secvenței de aminoacizi a fiecărui monomer așa cum este discutat mai detaliat mai jos. Astfel, prezenta invenție este în general orientată către crearea de anticorpi heterodimerici care pot co-cupla antigene în mai multe moduri, bazându-se pe variante de aminoacizi în regiunile constante care sunt diferite pe fiecare lanț pentru a promova formarea heterodimerică și/sau pentru a facilita purificarea heterodimerilor față de homodimeri.

Sunt furnizați anticorpi bispecifici. O problemă încă valabilă în tehnologiile de anticorpi este dorința de anticorpi "bispecifici" care se leagă simultan la două antigene diferite, permițând astfel ca antigenele diferite să fie aduse în apropiere și determinând noi funcționalități și noi terapii. În general, acești anticorpi sunt produși prin includerea genelor pentru fiecare lanț greu și ușor în celulele gazdă. Acest lucru duce în general la formarea heterodimerului dorit (AB), precum și a celor doi homodimeri (AA și BB (fără a include problemele heterodimerice ale lanțului ușor)). Cu toate acestea, un obstacol major în formarea anticorpilor bispecifici este dificultatea în purificarea anticorpilor heterodimerici separat de anticorpii homodimeri și/sau tendința formării heterodimerului față de formarea homodimerilor.

Există o serie de mecanisme care pot fi utilizate pentru a genera heterodimeri. În plus, după cum va fi apreciat de persoanele din domeniu, aceste mecanisme pot fi combinate pentru a asigura o heterodimerizare ridicată. Astfel, variantele de aminoacizi care duc la producerea de heterodimeri sunt denumite "variante de heterodimerizare". Așa cum s-a discutat mai jos, variantele de heterodimerizare pot include variante sterice (de exemplu, variantele "proeminențe și găuri" sau "asimetrice" descrise mai jos și variantele "perechi de încărcare" descrise mai jos), precum și "variante de pI", care permit purificarea homodimerilor separat de heterodimeri. WO2014/145806 la care se face referire în discuția de mai jos, descrie "variante de heterodimerizare", mecanismele utile pentru heterodimerizare includ "proeminențe și găuri" ("KIH"; uneori în lucrarea de față ca variante "asimetrice" (vezi discuția din WO2014/145806), "direcționare electrostatică" sau "perechi de încărcare", așa cum este descris în WO2014/145806,

variante de pI descrise în WO2014/145806, și variante de Fc suplimentare generale așa cum este subliniat în WO2014/145806 și mai jos.

Există mai multe mecanisme de bază care pot duce la ușurarea purificării anticorpilor heterodimeri; unul se bazează pe utilizarea variantelor de pI, astfel încât fiecare monomer să aibă un pI diferit, permițând astfel purificarea izoelectrică a proteinelor dimerice AA, AB și BB. Alternativ, unele formate de scaffold, cum ar fi formatul "triplu F", permit, de asemenea, separarea pe bază de mărime. Așa cum este subliniat mai jos, este posibilă, de asemenea, "asimetrizarea" formării heterodimerilor față de homodimeri. Astfel, o combinație de variante de heterodimerizare sterice și variante de pI sau de variante de perechi de încărcare își găsesc o utilizare specială în invenție.

Sunt furnizate variante asimetrice, care încurajează formarea heterodimerizării față de formarea homodimerizării, împreună cu variante de pI, care cresc diferența de pI între cei doi monomeri.

În plus, după cum este prezentat mai complet mai jos, în funcție de formatul anticorpului heterodimer, variantele de pI pot fi fie conținute în domeniile constante și/sau Fc ale unui monomer, fie pot fi utilizați linkeri de încărcare, fie linkeri de domeniu, fie linkeri scFv. Adică, scaffold-urile care utilizează scFv(-uri), cum ar fi formatul Triplu F, pot include linkeri scFv încărcăți (fie pozitivi, fie negativi), care dau un plus suplimentar de pI în scopuri de purificare. Așa cum va fi apreciat de cei din domeniu, unele formate Triplu F sunt utile doar cu linkeri scFv încărcăți și fără ajustări de pI suplimentare, deși invenția furnizează variante de pI care sunt pe unul sau ambii monomeri și/sau linkeri de domeniu încărcăți, de asemenea. În plus, prelucrarea suplimentară a aminoacizilor pentru funcționalități alternative poate conferi, de asemenea, modificări ale pI, cum ar fi variante Fc, FcRn și KO.

Dacă pI este utilizat ca mecanism de separare pentru a permite purificarea proteinelor heterodimerice, variante de aminoacizi pot fi introduse într-una sau ambele polipeptide monomerice; adică, pI al unuia dintre monomeri (denumit în lucrarea de față pentru simplitate ca "monomer A") poate fi modificat separat de monomerul B, sau ambii monomeri A și B pot fi modificați, cu pI al monomerului A crescând și pI al monomerului B micșorându-se. După cum este prezentat mai detaliat mai jos, modificările de pI ale unuia sau ale ambilor monomeri se pot face prin îndepărtarea sau adăugarea unui rest încărcat (de exemplu, un aminoacid neutru este înlocuit cu un reziduu de aminoacizi încărcat pozitiv sau negativ, de exemplu glicină în acid glutamic), schimbarea unui rest încărcat din pozitiv sau negativ într-o sarcină opusă (acid aspartic în lizină) sau schimbarea unui rest încărcat într-un rest neutru (de exemplu pierderea unei încărcări; lizină în serină.). Mai multe dintre aceste variante sunt prezentate în Figuri.

O modificare suficientă de pI în cel puțin unul dintre monomeri este creată astfel încât heterodimerii să poată fi separați de homodimeri. Așa cum va fi apreciat de cei din domeniu și așa cum este discutat mai jos, acest lucru se poate face folosind o regiune constantă a lanțului greu "de tip sălbatic" și o regiune variantă care a fost prelucrată fie pentru a crește, fie pentru a reduce pI (wt A- +B sau wt A- -B), sau prin creșterea unei regiuni și reducerea celeilalte regiuni (A+ -B- sau A- B+).

Sunt furnizate variante de aminoacizi în regiunile constante ale anticorpilor care sunt direcționate către modificarea punctului izoelectric (pI) a cel puțin unuia, dacă nu a amândurora, dintre monomerii unei proteine dimerice pentru a forma "anticorpi de pI" prin incorporarea substituțiilor de aminoacizi ("variante de pI" sau "substituții de pI") într-unul sau ambii monomeri. Așa cum se arată în lucrarea de față, separarea heterodimerilor de cei doi homodimeri poate fi realizată dacă pI-urile celor doi monomeri diferă cu doar 0,1 unități de pH, cu 0,2, 0,3, 0,4 și 0,5 sau mai mult, toate fiind utilizate în prezenta invenție.

Așa cum va fi apreciat de cei din domeniu, numărul de variante pI care trebuie incluse pe fiecare monomer sau pe ambii monomeri pentru a obține o separare bună va depinde în parte de pI de pornire al componentelor, de exemplu în formatul triplu F, pI inițial al scFv și Fab de interes. Adică, pentru a determina care monomer să se prelucreze sau în ce „direcție” (de exemplu, mai pozitiv sau mai negativ), se calculează secvențele Fv ale celor două antigene țintă și se ia o decizie de la aceasta. După cum se cunoaște în domeniu, Fv-uri diferite vor avea pI de pornire diferite care sunt exploatate în prezenta invenție. În general, așa cum este subliniat în lucrarea de față, pI sunt proiectate pentru a rezulta o diferență totală de pI pentru fiecare monomer de cel puțin aproximativ 0,1 log, cu 0,2 până la 0,5 fiind preferate așa cum este prezentat în lucrarea de față.

Mai mult, așa cum va fi apreciat de cei din domeniu și prezentat în lucrarea de față, în unele variante de realizare, heterodimerii pot fi separați de homodimeri pe baza mărimii. Așa cum se arată în Figurile 1, de exemplu, mai multe dintre formate permit separarea heterodimerilor și homodimerilor pe baza mărimii.

In cazul in care variante de pI sunt utilizate pentru a realiza heterodimerizarea, prin utilizarea regiunii(lor) constante ale lanțului(lor) greu(ele), se oferă o abordare mai modulară pentru proiectarea și purificarea proteinelor bispecifice, inclusiv anticorpi. Astfel, in unele variante de realizare, variantele de heterodimerizare (incluzand variantele de heterodimerizare asimetrice și de purificare) nu sunt incluse in regiunile variabile, astfel incat fiecare anticorp individual trebuie să fie prelucrat. În plus, posibilitatea imunogenității care rezultă din variantele de pI este semnificativ redusă prin importul variantelor de pI din diferite izotipuri de IgG, astfel încât pI este modificat fără a introduce imunogenitate semnificativă. Astfel, o problemă suplimentară care trebuie rezolvată este elucidarea de domenii constante cu pI scăzut cu un conținut ridicat de secvență umană, de exemplu reducerea la minim sau evitarea reziduurilor non-umane in orice poziție particulară.

Un beneficiu secundar care poate apărea cu această prelucrare de pI este, de asemenea, prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică serică și creșterea legării la FcRn. Adică, așa cum este descris in US20120028304, reducerea pI al domeniilor constante de anticorpi (inclusiv cele găsite în anticorpi și fuziuni de Fc) poate duce la o retenție mai lungă în ser in vivo. Aceste variante de pI pentru creșterea timpului de înjumătățire serică facilitează, de asemenea, modificările de pI pentru purificare.

În plus, trebuie remarcat faptul că variantele de pI ale variantelor de heterodimerizare oferă un beneficiu suplimentar pentru metodele analitice și procesul de control al calității la anticorpi bispecfici, deoarece capacitatea de a elimina, minimiza și diferenția atunci când sunt prezenți homodimeri este semnificativă. În mod similar, este importantă capacitatea de a testa în mod fiabil reproductibilitatea producției de anticorpi heterodimerici.

Variante de heterodimerizare

Sunt furnizate proteine heterodimerice, incluzand anticorpi heterodimerici intr-o varietate de formate, care utilizează variante heterodimerice pentru a permite formarea heterodimerică și/sau purificarea separată de homodimeri.

Există o serie de perechi adecvate de seturi de variante asimetrice de heterodimerizare. Aceste variante vin în "perechi" de "seturi". Adică, un set al perechii este încorporat în primul monomer și celălalt set al perechii este încorporat în al doilea monomer. Trebuie remarcat faptul că aceste seturi nu se comportă neapărat ca variante "proeminente în găuri", cu o corespondență unu-la-unu între un reziduu de pe un monomer și un reziduu de pe celălalt; adică, aceste perechi de seturi formează o interfață între cei doi monomeri care încurajează formarea heterodimerului și descurajează formarea homodimerului, permițând ca procentul de heterodimeri care se formează spontan in condiții biologice să fie de peste 90%, mai degrabă decât 50% așteptat (25% homodimer A/A: 50% heterodimer A/B: 25% homodimer B/B).

Variante sterice

Formarea heterodimerilor poate fi facilitată prin adăugarea de variante sterice. Adică, prin schimbarea aminoacizilor din fiecare lanț greu, diferite lanțuri grele sunt mai susceptibile de a se asocia pentru a forma structura heterodimerică decât pentru a forma homodimeri cu aceleași secvențe de aminoacizi Fc. Variantele sterice adecvate sunt incluse in Figura 29.

Un mecanism care este denumit, in general, in domeniu "proeminente și găuri", referindu-se la prelucrarea aminoacizilor care creează influențe sterice pentru a favoriza formarea heterodimerică și a defavoriza formarea homodimerică poate fi, de asemenea, opțional utilizat; acest este uneori denumit "proeminente și găuri", așa cum este descris în Ridgway și colab., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell și colab., J. Mol. Biol. 1997 270:26; Brevetul SUA Nr. 8.216.805. Figurile identifică mai multe perechi "monomer A - monomer B" care se bazează pe "proeminente și găuri". În plus, așa cum este descris în Merchant și colab., Nature Biotech. 16: 677 (1998), aceste mutații "proeminente și găuri" pot fi combinate cu legături disulfidice pentru a asimtriza formarea către heterodimerizare.

Un mecanism suplimentar care se folosește în generarea de heterodimeri este uneori denumit "direcționare electrostatică", așa cum este descris în Gunasekaran și colab., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010). Aceasta este uneori denumită în lucrarea de față ca "perechi de încărcare". În această variantă de realizare, metodele electrostatice sunt utilizate pentru a asimtriza formarea spre heterodimerizare. După cum vor aprecia specialiștii în domeniu, acestea pot avea, de asemenea, un efect asupra pI și, prin urmare, asupra purificării și, prin urmare, ar putea fi, în unele cazuri, considerate și variante de pI. Cu toate acestea, deoarece acestea au fost generate pentru a forța heterodimerizarea și nu au fost utilizate ca instrumente de purificare, ele sunt clasificate ca "variante sterice". Acestea includ, dar nu sunt limitate la ele, D221E/P228E/L368E imperecheat cu D221R/P228R/K409R (de exemplu, acestea sunt "seturi corespunzătoare de monomeri) și C220E/P228E/368E imperecheat cu C220R/E224R/P228R/K409R.

Variante suplimentare de monomer A și monomer B care pot fi combinate cu alte variante de realizare, opțional și independent în orice cantitate, cum ar fi variantele de pI prezentate în lucrarea de față sau alte variante sterice care sunt prezentate în Figura 37 din US 2012/0149876.

- 5 Variantele sterice descrise în lucrarea de față pot fi încorporate opțional și independent cu orice variantă de pI (sau alte variante cum ar fi variantele de Fc, variantele de FcRn etc.) într-unul sau ambii monomeri și pot fi incluse sau excluse independent și opțional din proteinele conform invenției.

- 10 O listă de variante asimetrice adecvate se găsește în Figura 29, Figura 34 prezentând câteva perechi de utilitate specială în multe variante de realizare. De o utilitate deosebită în multe variante de realizare sunt perechile de seturi care includ, dar nu se limitează la ele, S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L și K370S: S364K/E357Q. În ceea ce privește nomenclatura, perechea „S364K/E357Q: L368D/K370S” înseamnă că unul dintre monomeri are setul de variante duble S364K/E357Q și celălalt are setul de variante duble L368D/K370S.

- 15 Variante de pI (punct Izoelectric) pentru Heterodimeri

- 20 În general, așa cum va fi apreciat de cei din domeniu, există două categorii generale de variante de pI: cele care cresc pI-ul proteinei (modificări bazice) și cele care scad pI-ul proteinei (modificări acide). Așa cum este descris aici, se pot face toate combinațiile acestor variante: un monomer poate fi de tip sălbatic sau o variantă care nu prezintă un pI semnificativ diferit de tipul sălbatic, iar celălalt poate fi mai bazic sau mai acid. Alternativ, fiecare monomer este schimbat, unul în mai bazic și unul în mai acid.

- 25 Combinațiile preferate de variante de pI sunt prezentate în Figura 30. Așa cum este prezentat în lucrarea de față și prezentat în figuri, aceste modificări sunt prezentate în raport cu IgG1, dar toate izotipurile pot fi modificate în acest fel, precum și hibridii de izotip. În cazul în care domeniul constant al lanțului greu este de la IgG2-4, R133E și R133Q pot fi de asemenea utilizate.

Heterodimeri de anticorpi Variante de lanț ușor

- 30 În cazul heterodimerilor pe bază de anticorpi, de exemplu, în care cel puțin unul dintre monomeri cuprinde un lanț ușor în plus față de domeniul lanțului greu, variantele de pI pot fi fabricate și în lanțul ușor. Substituțiile de aminoacizi pentru scăderea pI al lanțului ușor includ, dar nu sunt limitate la, K126E, K126Q, K145E, K145Q, N152D, S156E, K169E, S202E, K207E și adăugarea peptidei DEDE la capătul c-terminal al lanțului ușor. Modificările din această categorie bazate pe lanțul ușor lambda constant includ una sau mai multe substituții la R108Q, Q124E, K126Q, N138D, K145T și Q199E. În plus, se poate face și creșterea pI al lanțurilor ușoare.

- 35 Variante izotipice

- 40 În plus, anticorpul se bazează pe „importul” de aminoacizi de pI la anumite poziții dintr-un izotip de IgG în altul, reducând sau eliminând astfel posibilitatea introducerii imunogenității nedorite în variante. Mai multe dintre acestea sunt prezentate în Figura 21 din Publ. SUA 2014/0370013. Adică, IgG1 este un izotip comun pentru anticorpi terapeutici dintr-o varietate de motive, incluzând funcția efectoare ridicată. Cu toate acestea, regiunea constantă grea a IgG1 are un pI mai mare decât cel al IgG2 (8,10 față de 7,31). Prin introducerea reziduurilor de IgG2 în anumite poziții în catena principală a IgG1, pI al monomerului rezultat este redus (sau crescut) și prezintă în plus un timp de înjumătățire serică mai lung. De exemplu, IgG1 are o glicină (pI 5,97) în poziția 137, iar IgG2 are un acid glutamic (pI 3,22); importul acidului glutamic va afecta pI al proteinei rezultate. Așa cum este descris mai jos, sunt necesare, în general, o serie de substituții de aminoacizi pentru a afecta semnificativ pI al anticorpului variantă. Cu toate acestea, trebuie remarcat, după cum s-a discutat mai jos, că chiar și modificările moleculelor de IgG2 permit creșterea timpului de înjumătățire seric.

- 50 Alternativ, se fac modificări ale aminoacizilor neizotipici, fie pentru a reduce starea generală de încărcare a proteinei rezultate (de exemplu, prin schimbarea unui aminoacid cu pI mai mare într-un aminoacid cu pI inferior), fie pentru a permite acomodări în structură pentru stabilitate etc. după cum este descris mai mult mai jos.

- 55 În plus, prin prelucrarea la pI atât a domeniilor constante grele, cât și a celor ușoare, se pot observa modificări semnificative în fiecare monomer al heterodimerului. Așa cum s-a discutat în lucrarea de față, având pI-urile celor doi monomeri diferite cu cel puțin 0,5 poate permite separarea prin cromatografie cu schimb de ioni sau focalizare izoelectrică sau alte metode sensibile la punctul izoelectric.

Calcularea pI

- 60 pI al fiecărui monomer poate depinde de pI al domeniului constant al lanțului greu variantă și de pI al monomerului total, incluzând domeniul constant al lanțului greu variantă și

partenerul de fuziune. Astfel, în unele variante de realizare, modificarea pI este calculată pe baza domeniului constant al lanțului greu variantă, utilizând graficul din Figura 19 din Pub. SUA 2014/0370013. Așa cum s-a discutat în lucrarea de față, monomerul care trebuie să fie prelucrat este în general decis în funcție de pI inerent al Fv și regiunilor de scaffold. Alternativ, pI al fiecărui

5 monomer poate fi comparat.

Variante de pI care conferă, de asemenea, o legare la FcRn mai bună in vivo

În cazul în care varianta de pI scade pI al monomerului, acestea pot avea avantajul suplimentar de a îmbunătăți retenția serică in vivo.

10 Deși sunt încă în curs de examinare, se crede că regiunile Fc au perioade de înjumătățire mai lungi in vivo, deoarece legarea la FcRn la pH 6 într-un endozom sechestrează Fc (Ghetie și Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598).

compartimentul endozomal reciclează apoi Fc pe suprafața celulei. Odată ce compartimentul se deschide către spațiul extracelular, pH-ul mai mare, ~7,4, induce eliberarea de Fc înapoi în sânge. La șoareci, Dall 'Acqua și colab. au arătat că mutante de Fc cu legare crescută la FcRn la pH 6 și

15 pH 7,4 aveau de fapt concentrații serice reduse și același timp de înjumătățire ca și Fc de tip sălbatic (Dall 'Acqua și colab. 2002, J. Immunol. 169:5171-5180).

Se crede că afinitatea crescută a Fc pentru FcRn la pH 7,4 interzice eliberarea Fc înapoi în sânge. Prin urmare, mutațiile de Fc care vor crește timpul de înjumătățire al Fc in vivo vor crește în mod ideal legarea FcRn la pH mai mic, permițând în același timp eliberarea de Fc la pH mai mare.

20 Aminoacidul histidină își schimbă starea de încărcare în domeniul de pH de 6,0 până la 7,4. Prin urmare, nu este surprinzător să găsim reziduuri His în poziții importante în complexul Fc/FcRn.

Recent s-a sugerat că anticorpii cu regiuni variabile care au puncte izoelectrice mai scăzute pot avea, de asemenea, timpi de înjumătățire serică mai lungi (Igawa și colab., 2010 PEDS. 23(5): 385-392). Cu toate acestea, mecanismul pentru aceasta este încă puțin înțeles. Mai

25 mult, regiunile variabile diferă de la anticorp la anticorp. Variantele de regiune constantă cu pI redus și timp de înjumătățire extins ar oferi o abordare mai modulară pentru îmbunătățirea proprietăților farmacocinetice ale anticorpilor, așa cum este descris aici.

Variante de Fc suplimentare pentru funcționalitate suplimentară

În plus față de variantele de aminoacizi de pI, există o serie de modificări utile ale aminoacizilor din Fc care pot fi făcute din mai multe motive, incluzând, dar fără a se limita la acestea, modificarea legării la unul sau mai mulți receptori FcγR, legarea modificată la receptorii FcRn, etc.

În consecință, proteinele pot include modificări ale aminoacizilor, incluzând variantele de heterodimerizare prezentate în lucrarea de față, care includ variantele de pI și variantele sterice. Fiecare set de variante poate fi inclus sau exclus în mod independent și opțional din orice proteină

35 heterodimerică particulară.

Variante de FcγR

În consecință, există o serie de substituții de Fc utile care pot fi făcute pentru a modifica legarea la unul sau mai mulți dintre receptorii FcγR. Pot fi utile substituțiile care au ca rezultat legarea crescută, precum și cele care au rezultat legarea redusă. De exemplu, se știe că legarea crescută la Fc RIIIa conduce, în general, la creșterea ADCC (citotoxicitate mediată de celule dependentă de anticorpi; reacția mediată de celule în care celule citotoxice nespecifice care exprimă FcγR-uri recunosc anticorpii legați pe o celulă țintă și ulterior determină liza celulei țintă). În mod similar, legarea redusă la FcγRIIb (un receptor inhibitor) poate fi benefică și ea în anumite

45 circumstanțe. Substituțiile de aminoacizi care se folosesc în prezenta invenție le includ pe cele enumerate în US2006-0024298 (în special Figura 41), US2006-0121032, US2006-0235208, US2007-014817. Variante particulare care se folosesc includ, dar fără să se limiteze la, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V și 299T.

În plus, există substituții de Fc suplimentare care își găsesc utilizare în legarea crescută la receptorul FcRn și în creșterea timpului de înjumătățire serică, așa cum este dezvăluit în mod

specific în US20090163699 incluzând, dar fără a se limita la, 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I sau V/434S, 436V/428L și 259I/308F/428L.

Variante de Ablație

În mod similar, o altă categorie de variante funcționale sunt "variantele de ablație de FcγR" sau variantele de "Fc knock out (FcKO sau KO)". În aceste variante de realizare, pentru unele aplicații terapeutice, este de dorit să se reducă sau să se îndepărteze legarea normală a domeniului Fc la unul sau mai mulți sau toți receptorii Fcγ (de exemplu, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa etc.) pentru a evita mecanisme de acțiune suplimentare. Aceasta înseamnă că, de

60 exemplu, în multe variante de realizare, în special în utilizarea anticorpilor bispecfici care se leagă la CD3 în mod monovalent, în general este de dorit anularea legării la FcγRIIIa pentru a elimina

sau reduce semnificativ activitatea ADCC, in care unul dintre domeniile de Fc cuprind una sau mai multe variante de ablație ale receptorului de Fcγ. Aceste variante de ablație sunt descrise în Figura 31 și fiecare poate fi inclusă sau exclusă în mod independent și opțional, cu aspecte preferate utilizand variante de ablație selectate din grupul format din G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G și E233P/L234V/L235A/G236del. Trebuie remarcat faptul că variantele de ablație menționate în lucrarea de față anulează legarea la FcγR, dar în general nu legarea la FcRn.

Combinatie de Variante Feterodimerice și de Fc

Așa cum va fi apreciat de cei din domeniu, toate variantele de heterodimerizare precizate (inclusiv variante asimetrice și/sau de pI) pot fi combinate opțional și independent în orice mod, atata timp cat își păstrează "cateneitatea" sau "partiția de monomer". În plus, toate aceste variante pot fi combinate în oricare dintre formatele de heterodimerizare.

În cazul pI pot fi generate diferite combinații, urmând regula de bază a modificării diferenței de pI între doi monomeri pentru a facilita purificarea.

În plus, oricare dintre variantele de heterodimerizare, asimetrice și de pI, sunt, de asemenea, combinate independent și opțional cu variante de ablație de Fc, variante de Fc, variante de FcRn, așa cum este subliniat în general în lucrarea de față.

Formate Utile ale Invenției

Așa cum va fi apreciat de specialiștii din domeniu și discutat mai în detaliu mai jos, proteinele de fuziune heterodimerice pot lua o mare varietate de configurații, așa cum sunt descrise în general în Figurile 1. Unele figuri descriu configurații "cu un singur capăt", în care există un tip de specificitate pe un "braț" al moleculei și o specificitate diferită pe celălalt "braț". Alte figuri descriu configurații "cu capăt dublu", în care există cel puțin un tip de specificitate la "partea superioară" a moleculei și una sau mai multe specificități diferite la "partea inferioară" a moleculei. Astfel, prezenta invenție se referă la noi compoziții de imunoglobulină care se couplează cu un prim și un al doilea antigen diferiți.

Așa cum va fi apreciat de cei din domeniu, anticorpii heterodimerici poate avea valențe diferite și poate fi bispecific. Adică, anticorpii heterodimerici conform invenției pot fi bivalenți și bispecifici, în care un antigen tumoral țintă (de exemplu, CD3) este legat de un domeniu de legare și celălalt antigen tumoral țintă (de exemplu, CD20, CD19, CD38, CD123 etc.) este legat de un al doilea domeniu de legare. Anticorpii heterodimerici pot fi, de asemenea, trivalenți și bispecifici, în care primul antigen este legat de două domenii de legare și al doilea antigen de un al doilea domeniu de legare. După cum este prezentat în lucrarea de față, atunci când CD3 este unul dintre antigenele țintă, este de preferat ca CD3 să fie legat doar în mod monovalent, pentru a reduce potențialele efecte secundare.

Sunt furnizate domenii de legare la antigen anti-CD3 în combinație cu domenii de legare la antigen anti-antigen tumoral țintă (TTA). După cum va fi apreciat de specialiștii în domeniu, poate fi folosită orice colecție de CDR-uri anti-CD3, domenii ușoare variabile și domenii grele variabile anti-CD3, Fab-uri și scFv-uri așa cum este descris în oricare dintre Figuri (vezi în special Figurile 2 până la 7 și Figura 68). În mod similar, poate fi utilizat oricare dintre domeniile de legare la antigen anti-TTA, de exemplu, pot fi utilizate domeniile de legare la antigen anti-CD38, anti-CD20, anti-CD19 și anti-CD123, indiferent dacă sunt CDR-uri, domenii ușoare variabile și domenii grele variabile, Fab-uri și scFv-uri așa cum este descris în oricare dintre Figuri, combinate opțional și independent în orice combinație.

Formatul de deschizător de sticle

Un scaffold heterodimeric care își găsește o utilizare specială în prezenta invenție este formatul de scaffold "triplu F" sau "deschizător de sticle" așa cum se arată în Figura 1A, A și B. În această variantă de realizare, un lanț greu al anticorpului conține Fv cu un singur lanț ("scFv", așa cum este definit mai jos) și celălalt lanț greu este un format FAb "obișnuit", cuprinzând un lanț greu variabil și un lanț ușor. Această structură este uneori denumită aici ca format "triplu F" (scFv-FAb-Fc) sau formatul "deschizător de sticle", datorită unei asemănări vizuale macroscopice cu un deschizător de sticle (vezi Figurile 1). Cele două lanțuri sunt reunite prin utilizarea variantelor de aminoacizi în regiunile constante (de exemplu, domeniul Fc, domeniul CH1 și/sau regiunea balama) care promovează formarea anticorpilor heterodimerici așa cum este descris mai complet mai jos.

Există mai multe avantaje distincte în prezentul format "triplu F". După cum se cunoaște în domeniu, analogii anticorpilor care se bazează pe două construite scFv au adesea probleme de stabilitate și agregare, care pot fi atenuate în prezenta invenție prin adăugarea unei perechi de lanțuri grele și ușoare "obișnuite". În plus, spre deosebire de formatele care se bazează pe două

lanțuri grele și două lanțuri ușoare, nu există nicio problemă cu asocierea incorectă a lanțurilor grele și ușoare (de exemplu, asocierea lanțului greu 1 cu lanțul ușor 2 etc.).

Mulți anticorpi descriși în lucrarea de față se bazează în general pe formatul de deschizător de sticle care cuprinde un prim monomer care cuprinde un scFv, cuprinzând un domeniu greu variabil și un domeniu ușor variabil, atașat covalent folosind un linker scFv (încărcat, în multe situații, dar nu în toate cazurile), unde scFv este atașat covalent la capătul N-terminal al unui prim domeniu Fc, de obicei printr-un linker de domeniu (care, așa cum este prezentat aici, poate fi neîncărcat sau încărcat). Al doilea monomer al formatului deschizător de sticle este un lanț greu, iar compoziția cuprinde în plus un lanț ușor.

În general, scFv este domeniul care se leagă la CD3, iar Fab-ul lanțurilor grele și ușoare se leagă la celălalt TTA. În plus, domeniile Fc ale invenției cuprind în general variante asimetrice (de exemplu, un set de substituții de aminoacizi așa cum se arată în Figura 29 și Figura 34, variante asimetrice deosebit de utile fiind selectate din grupul format din S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S: S364K; L368E/K370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L și K370S: S364K/E357Q), opțional variante de ablație (incluzând pe cele prezentate în Figura 31), opțional linker scFv încărcat (incluzând pe cei prezentați în Figura 33) și lanțul greu cuprinde variante de pI (incluzând pe cele prezentate în Figura 30).

Sunt furnizate formate de deschizător de sticle în care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate de deschizător de sticle cu domenii de legare la antigenul CD38 în care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figuri, incluzând Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate de deschizător de sticle cu domenii de legare la antigenul CD20 în care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate de deschizător de sticle cu domenii de legare la antigen CD19 în care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate de deschizător de sticle cu domenii de legare la antigenul CD123 în care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri. formatul mAb-Fv

Un scaffold heterodimeric este formatul mAb-Fv prezentat în Figura 1. Acest format poate exista prin utilizarea unui atașament C-terminal al unui domeniu greu variabil "extra" la un monomer și atașamentul C-terminal al unui domeniu ușor variabil "suplimentar" la celălalt monomer, formând astfel un al treilea domeniu de legare la antigen, în care porțiunile Fab ale celor doi monomeri se leagă la un TTA și domeniul scFv "extra" se leagă la CD3.

Intr-un exemplu, primul monomer cuprinde un prim lanț greu, cuprinzând un prim domeniu greu variabil și un prim domeniu greu constant care cuprinde un prim domeniu Fc, cu un prim domeniu ușor variabil atașat covalent la capătul C-terminal al primului domeniu Fc folosind un linker de domeniu. Al doilea monomer cuprinde un al doilea domeniu greu variabil al celui de-al doilea domeniu greu constant cuprinzând un al doilea domeniu Fc și un al treilea domeniu greu variabil atașat covalent la capătul C-terminal al celui de-al doilea domeniu Fc utilizând un linker de domeniu. Cele două domenii variabile atașate C-terminal formează un scFv care se leagă la CD3. Acest exemplu utilizează în plus un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant, care se asociază cu lanțurile grele pentru a forma două Fab-uri identice care se leagă la un TTA. În ceea ce privește multe dintre exemplele din lucrarea de față, aceste structuri includ variante asimetrice, variante de pI, variante de ablație, variante Fc suplimentare, etc. așa cum se dorește și este descris în lucrarea de față.

Sunt furnizate formate mAb-Fv în care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate mAb-Fv în care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD20 în care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD19 în care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD123 în care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

Sunt furnizate formate mAb-Fv care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

mAb-scFv

Un scaffold heterodimeric care își găsește o utilizare specială este formatul mAb-Fv prezentat în Figura 1. În această variantă de realizare, formatul se bazează pe utilizarea unui

atașament C-terminal al unui scFv la unul dintre monomeri, formand astfel un al treilea domeniu de legare la antigen, in care porțiunile Fab ale celor doi monomeri se leagă la un TTA și domeniul scFv "suplimenta" se leagă la CD3. Astfel, primul monomer cuprinde un prim lanț greu (cuprinzand un domeniu greu variabil și un domeniu constant), cu un scFv atașat covalent la capătul C-terminal cuprinzand un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil și un domeniu ușor constant, care se asociază cu lanțurile grele pentru a forma două Fab-uri identice care se leagă la un TTA. În ceea ce privește multe dintre exemplele din lucrarea de față, aceste constructe includ variante asimetrice, variante de pI, variante de ablație, variante Fc suplimentare, etc. așa cum se dorește și este descris în lucrarea de față.

Sunt furnizate formate mAb-Fv in care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate mAb-Fv in care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD20 in care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD19 in care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv cu domenii de legare la antigenul CD123 in care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate mAb-Fv care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

Sunt furnizate formate mAb-Fv care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

scFv Central

Un scaffold heterodimeric care își găsește o utilizare specială în prezenta invenție este formatul scFv-Central prezentat în Figura 1. În această variantă de realizare, formatul se bazează pe utilizarea unui domeniu scFv inserat formand astfel un al treilea domeniu de legare la antigen, in care porțiunile Fab ale celor doi monomeri se leagă la un TTA, iar domeniul scFv "suplimentar" se leagă la CD3. Domeniul scFv este inserat între domeniul Fc și regiunea CH1-Fv a unuia dintre monomeri, furnizand astfel un al treilea domeniu de legare la antigen.

În exemplu, un monomer cuprinde un prim lanț greu cuprinzând un prim domeniu greu variabil, un domeniu CH1 și un domeniu Fc, cu un scFv cuprinzând un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv. ScFv este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 al domeniului constant greu și capătul N-terminal al primului domeniu Fc utilizând linkeri de domeniu. Acest exemplu utilizează în plus un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant, care se asociază cu lanțurile grele pentru a forma două Fab-uri identice care se leagă la un TTA. În ceea ce privește multe dintre exemplele din lucrarea de față, aceste constructe includ variante asimetrice, variante de pI, variante de ablație, variante Fc suplimentare, etc. așa cum se dorește și este descris în lucrarea de față.

Sunt furnizate formate scFv-Central in care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate scFv-Central in care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8-10.

Sunt furnizate formate scFv-Central cu domenii de legare la antigenul CD20 in care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-Central cu domenii de legare la antigenul CD19 in care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-Central cu domenii de legare la antigenul CD123 in care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-Central care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

Sunt furnizate formate scFv-Central care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

Format Fv-Central

Un scaffold heterodimeric care își găsește o utilizare specială este formatul Fv-Central prezentat în Figura 1. În acest exemplu, formatul se bazează pe utilizarea unui domeniu scFv inserat formand astfel un al treilea domeniu de legare la antigen, in care porțiunile Fab ale celor doi monomeri se leagă la un TTA și domeniul scFv "suplimentar" se leagă la CD3. Domeniul scFv este inserat între domeniul Fc și regiunea CH1-Fv a monomerilor, furnizand astfel un al treilea

domeniu de legare la antigen, în care fiecare monomer conține o componentă a scFv (de exemplu, un monomer cuprinde un domeniu greu variabil și celălalt un domeniu ușor variabil).

În acest exemplu, un monomer cuprinde un prim lanț greu cuprinzând un prim domeniu greu variabil, un domeniu CH1 și un domeniu Fc și un domeniu ușor variabil suplimentar. Domeniul ușor este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 al domeniului constant greu și capătul N-terminal al primului domeniu Fc utilizând linkeri de domeniu. Celălalt monomer cuprinde un prim lanț greu cuprinzând un prim domeniu greu variabil, un domeniu CH1 și un domeniu Fc și un domeniu greu variabil suplimentar. Domeniul ușor este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 al domeniului constant greu și capătul N-terminal al primului domeniu Fc utilizând linkeri de domeniu.

Această variantă de realizare utilizează în plus un lanț ușor comun care cuprinde un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant, care se asociază cu lanțurile grele pentru a forma două Fab-uri identice care se leagă la un TTA. În ceea ce privește multe dintre exemplele din lucrarea de față, aceste structuri includ variante asimetrice, variante de pI, variante de ablație, variante Fc suplimentare, etc. așa cum se dorește și este descris în lucrarea de față.

Sunt furnizate formate Fv-Central în care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate Fv-Central în care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate Fv-Central cu domenii de legare la antigenul CD20 în care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate Fv-Central cu domenii de legare la antigenul CD19 în care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate Fv-Central cu domenii de legare la antigenul CD123 în care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate Fv-Central care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

Sunt furnizate formate Fv-Central care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

30 Un scFv-Central cu un braț

Un scaffold heterodimeric care își găsește o utilizare specială este formatul scFv-Central cu un braț prezentat în Figura 1. În această variantă de realizare, un monomer cuprinde doar un domeniu Fc, în timp ce celălalt monomer utilizează un domeniu scFv inserat formând astfel al doilea domeniu de legare la antigen. În acest format, fie porțiunea Fab se leagă la un TTA, fie scFv se leagă la CD3 sau invers. Domeniul scFv este inserat între domeniul Fc și regiunea CH1-Fv a unuia dintre monomeri.

În acest exemplu, un monomer cuprinde un prim lanț greu cuprinzând un prim domeniu greu variabil, un domeniu CH1 și un domeniu Fc, cu un scFv cuprinzând un domeniu ușor variabil scFv, un linker scFv și un domeniu greu variabil scFv. ScFv este atașat covalent între capătul C-terminal al domeniului CH1 al domeniului constant greu și capătul N-terminal al primului domeniu Fc utilizând linkeri de domeniu. Al doilea monomer cuprinde un domeniu Fc. Acest exemplu utilizează în plus un lanț ușor cuprinzând un domeniu ușor variabil și un domeniu ușor constant, care se asociază cu lanțul greu pentru a forma un Fab. În ceea ce privește multe dintre exemplele din lucrarea de față, aceste structuri includ variante asimetrice, variante de pI, variante de ablație, variante Fc suplimentare, etc. așa cum se dorește și este descris în lucrarea de față.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț în care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț în care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț cu domenii de legare la antigenul CD20 în care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț cu domenii de legare la antigenul CD19 în care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț cu domenii de legare la antigenul CD123 în care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

Sunt furnizate formate scFv-central cu un braț care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

60 Formate scFv duale

De asemenea, sunt furnizate formate scFv duale așa cum sunt cunoscute în domeniu și prezentate în Figura 1.

Sunt furnizate formate scFv duale în care secvențele scFv anti-CD3 sunt așa cum se arată în Figura 2 până la Figura 7 și Figura 68.

5 Sunt furnizate formate scFv duale în care secvențele anti-CD38 sunt așa cum se arată în Figurile 8 până la 10.

Sunt furnizate formate scFv duale cu domenii de legare la antigenul CD20 în care secvențele anti-CD20 sunt așa cum se arată în Figuri.

10 Sunt furnizate formate scFv duale cu domenii de legare la antigenul CD19 în care secvențele anti-CD19 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv duale cu domenii de legare la antigenul CD123 în care secvențele anti-CD123 sunt așa cum se arată în Figuri.

Sunt furnizate formate scFv duale care cuprind variante de ablație așa cum se arată în Figura 31.

15 Sunt furnizate formate scFv duale care cuprind variante asimetrice așa cum se arată în Figurile 29 și 34.

Antigene țintă

20 Anticorpul bispecific conform invenției au două domenii diferite de legare la antigen: unul care se leagă la CD3 (în general monovalent) și unul care se leagă la un antigen tumoral țintă (uneori denumit în lucrarea de față "TTA"). Antigenele tumorale țintă adecvate includ, dar nu sunt limitate la, CD20, CD38, CD123; ROR1, ROR2, BCMA; PSMA; SSTR2; SSTR5, CD19, FLT3, CD33, PSCA, ADAM 17, CEA, Her2, EGFR, EGFR-vIII, CD30, FOLR1, GD-2, CA-IX, Trop-2, CD70, CD38, mezotelină, EphA2, CD22, CD79b, GPNMB, CD56, CD138, CD52, CD74, CD30, CD123, RON, ERBB2 și EGFR.

25 Formatul "tripu F" este deosebit de benefic pentru țintirea a două (sau mai multe) antigene distincte. (Așa cum este prezentat în lucrarea de față, această țintire poate fi orice combinație de legare monovalentă și divalentă, în funcție de format). Astfel, imunoglobulinele din lucrarea de față co-cuplează de preferință două antigene țintă. Specificitatea fiecărui monomer poate fi selectată din listele din lucrarea de față. Formate bispecifice utile suplimentare pentru
30 utilizare cu un domeniu de legare anti-CD3 sunt prezentate în Figura 1.

Aplicații adecvate particulare ale anticorpilor heterodimerici din lucrarea de față sunt perechi co-țintă pentru care este benefic sau critic să se cupleze fiecare antigen țintă în mod monovalent. Astfel de antigene pot fi, de exemplu, receptori imunitari care sunt activați după complexarea imună. Activarea celulară a multor receptori imunitari se produce numai prin
35 reticulare, realizată în mod obișnuit prin complexe imune anticorp/antigen sau prin intermediul cuplării celulei efectoare la celula țintă. Pentru unii receptori imunitari, de exemplu, receptorul de semnalizare CD3 pe celulele T, activarea numai după cuplarea cu ținta co-cuplată este critică, deoarece reticularea nespecifică într-o situație clinică poate provoca o furtună de citokine și toxicitate. Terapeutic, prin cuplarea unor astfel de antigene mai degrabă în mod monovalent, decat
40 multivalent, folosind imunoglobulinele din lucrarea de față, o astfel de activare are loc doar ca răspuns la reticulare numai în microambientul antigenului țintă primar. Capacitatea de a ținti două antigene diferite cu valențe diferite este un aspect nou și util al prezentei invenții. Antigene exemplificative țintă pentru care poate fi terapeutic benefic sau necesar să se co-cupleze în mod monovalent includ, dar fără să se limiteze la, receptori activatori imunitari precum CD3, FcγR-uri,
45 receptori toll-like (TLR) precum TLR4 și TLR9, citokină, chemokină, receptori de citokine și receptori de chemokine. În multe variante de realizare, unul dintre situsurile de legare la antigen se leagă la CD3, iar în unele variante de realizare este monomerul care conține scFv.

Practic orice antigen poate fi țintit de către imunoglobulinele din lucrarea de față, incluzând dar fără a se limita la acestea proteine, subunități, domenii, motive și/sau epitopi care
50 aparțin următoarei liste de antigene țintă, care include atât factori solubili precum citokine, cat și factori legați de membrană, incluzând receptori transmembranari: 17-IA, 4-1BB, 4Dc, 6-ceto-PGF1a, 8-iso-PGF2a, 8-oxo-dG, Receptor de adenosină A1, A33, ACE, ACE-2, Activină, Activina A, Activina AB, Activina B, Activina C, Activina RIA, Activina RIA ALK-2, Activina RIB ALK-4, Activina RIIA, Activina RIIB, ADAM, ADAM10, ADAM12, ADAM15, ADAM17/TACE,
55 ADAM8, ADAM9, ADAMTS, ADAMTS4, ADAMTS5, Adresine, aFGF, ALCAM, ALK, ALK-1, ALK-7, alfa-1-antitripsină, antagonist alfa-V/beta-1, ANG, Ang, APAF-1, APE, APJ, APP, APRIL, AR, ARC, ART, Artemin, anti-Id, ASPARTIC, factor natriuretic atrial, integrină av/b3, Axl, b2M, B7-1, B7-2, B7-H, Stimulator al limfocitelor B (BlyS), BACE, BACE-1, Bad, BAFF, BAFF-R, Bag-1, BAK, Bax, BCA-1, BCAM, Bcl, BCMA, BDNF, b-ECGF, bFGF, BID, Bik, BIM, BLC, BL-CAM, BLK, BMP, BMP-2 BMP-2a, BMP-3 Osteogeneză, BMP-4 BMP-2b,
60 BMP-5, BMP-6 Vgr-1, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (BMP-8a, OP-2), BMPR, BMPR-IA (ALK-3),

BMPR-IB (ALK-6), BRK-2, RPK-1, BMPR-II (BRK-3), BMPs, b-NGF, BOK, Bombesină, Factor neurotrofic derivat din os, BPDE, BPDE-ADN, BTC, factor complement 3 (C3), C3a, C4, C5, C5a, C10, CA125, CAD-8, Calcitonină, cAMP, antigen carcinoembrionar (CEA), antigen asociat carcinomului, Catepsină A, Catepsină B, Catepsină C/DPPI, Catepsină D, Catepsină E, Catepsină H, Catepsină L, Catepsină O, Catepsină S, Catepsină V, Catepsină X/Z/P, CBL, CCI, CCK2, CCL, CCL1, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9/10, CCR, CCR1, CCR10, CCR10, CCR2, CCR3, CCR4 CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CD1, CD2, CD3, CD3E, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD27L, CD28, CD29, CD30, CD30L, CD32, CD33 (proteine p67), CD34, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD46, CD49a, CD52, CD54, CD55, CD56, CD61, CD64, CD66e, CD74, CD80 (B7-1), CD89, CD95, CD123, CD137, CD138, CD140a, CD146, CD147, CD148, CD152, CD164, CEACAM5, CFTR, cGMP, CINC, toxina de Clostridium botulinum, toxina de Clostridium perfringens, CKb8-1, CLC, CMV, CMV UL, CNTF, CNTN-1, COX, C-Ret, CRG-2, CT-1, CTACK, CTGF, CTLA-4, CX3CL1, CX3CR1, CXCL, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CXCR, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, antigen asociat tumorii de citokeratină, DAN, DCC, DcR3, DC-SIGN, Factor accelerator de descompunere, des(1-3)-IGF-I (IGF-1 cerebral), Dhh, digoxină, DNAM-1, Dnază, Dpp, DPPIV/CD26, Dtk, ECAD, EDA, EDA-A1, EDA-A2, EDAR, EGF, EGFR (ErbB-1), EMA, EMMPRIN, ENA, receptor de endotelină, Enkefalinază, eNOS, Eot, eotaxină 1, EpCAM, Efrină B2/EphB4, EPO, ERCC, E-selectină, ET-1, Factor IIa, Factor VII, Factor VIIIc, Factor IX, proteina de activare a fibroblastelor (FAP), Fas, FcR1, FEN-1, Feritină, FGF, FGF-19, FGF-2, FGF3, FGF-8, FGFR, FGFR-3, Fibrină, FL, FLIP, Flt-3, Flt-4, hormon foliculostimulant, Fractalkină, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, G250, Gaz 6, GCP-2, GCSF, GD2, GD3, GDF, GDF-1, GDF-3 (Vgr-2), GDF-5 (BMP-14, CDMP-1), GDF-6 (BMP-13, CDMP-2), GDF-7 (BMP-12, CDMP-3), GDF-8 (Miostatină), GDF-9, GDF-15 (MIC-1), GDNF, GDNF, GFAP, GFRa-1, GFR-alfa1, GFR-alfa2, GFR-alfa3, GTR, Glucagon, Glut 4, glicoproteină IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), GM-CSF, gp130, gp72, GRO, factor de eliberare a hormonului de creștere, Haptenă (NP-cap sau NIP-cap), HB-EGF, HCC, glicoproteină de anvelopă gB de HCMV, HCMV) glicoproteină de anvelopă gH, HCMV UL, Factor de creștere hemopoietic (HGF), Hep B gp120, heparanază, Her2, Her2/neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3), Her4 (ErbB-4), glicoproteină gB de virus herpes simplex (HSV), glicoproteină gD de HSV, HGFA, antigen asociat melanomului cu masă moleculară mare (HMW-MAA), HIV gp120, HIV IIIB gp 120 V3 loop, HLA, HLA-DR, HM1.24, HMFG PEM, HRG, Hrk, miozină cardiacă umană, citomegalovirus uman (HCMV), hormon de creștere uman (HGH), HVEM, 1-309, IAP, ICAM, ICAM-1, ICAM-3, ICE, ICOS, IFNg, Ig, receptor IgA, IgE, IGF, proteine de legare IGF, IGF-1R, IGFBP, IGF-I, IGF-II, IL, IL-1, IL-1R, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-4R, IL-5, IL-5R, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-18R, IL-23, interferon (INF)-alfa, INF-beta, INF-gamma, Inhibină, iNOS, insulină lanț-A, insulină lanț-B, factor 1 de creștere insulină-like, integrină alfa2, integrină alfa3, integrină alfa4, integrină alfa4/beta1, integrină alfa4/beta7, integrină alfa5 (alfaV), integrină alfa5/beta1, integrină alfa5/beta3, integrină alfa6, integrină beta1, integrină beta2, interferon gamma, IP-10, I-TAC, JE, Kalikreină 2, Kalikreină 5, Kalikreină 6, Kalikreină 11, Kalikreină 12, Kalikreină 14, Kalikreină 15, Kalikreină L1, Kalikreină L2, Kalikreină L3, Kalikreină L4, KC, KDR, Factor de Creștere a Keratinocitelor (KGF), laminina 5, LAMP TGF-1), TGF-1 latent, TGF-1 latent bp1, LBP, LDGF, LECT2, Lefty, antigen Lewis-Y, antigen inrudit cu Lewis-Y, LFA-1, LFA-3, Lfo, LIF, LIGHT, lipoproteine, LIX, LKN, Lptn, L-Selectină, LT-a, LT-b, LTB4, LTBP-1, Surfactant pulmonar, hormon luteinizant, Receptor beta de limfotoxină, Mac-1, MAdCAM, MAG, MAP2, M ARC, MCAM, MCAM, MCK-2, MCP, M-CSF, MDC, Mer, METALOPROTEAZE, receptor MGDF, MGMT, MHC (HLA-DR), MIF, MIG, MIP, MIP-1-alfa, MK, MMAC1, MMP, MMP-1, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-2, MMP-24, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MPIF, Mpo, MSK, MSP, mucină (Muc1), MUC18, substanță Muellerian-inhibitoare, Mug, MuSK, NAIP, NAP, NCAD, N-Cadherină, NCA 90, NCAM, NCAM, Neprilizină, Neurotrofină-3, -4, sau -6, Neurturin, Factor de creștere neuronală (NGF), NGFR, NGF-beta, nNOS, NO, NOS, Npn, NRG-3, NT, NTN, OB, OGG1, OPG, OPN, OSM, OX40L, OX40R, p150, p95, PADPr, hormon paratiroidian, PARC, PARP, PBR, PBSF, PCAD, P-Cadherină, PCNA, PDGF, PDGF, PDK-1, PECAM, PEM, PF4, PGE, PGF, PGI2, PGJ2, PIN, PLA2, fosfatază alcalină placentară (PLAP), PIGF, PLP, PP14, Proinsulină, Prorelaxină, Proteină C, PS, PSA, PSCA, antigen de membrană specifică prostatei (PSMA), PTEN, PTHrp, Ptk, PTN, R51, RANK, RANKL, RANTES, RANTES, Relaxină lanț-A,

Relaxină lanț-B, renină, virus sincițial respirator (RSV) F, RSV Fgp, Ret, factori reumatoizi, RLIP76, RPA2, RSK, S100, SCF/KL, SDF-1, SERINĂ, albumină serică, sFRP-3, Shh, SIGIRR, SK-1, SLAM, SLPI, SMAC, SMDF, SMOH, SOD, SPARC, Stat, STEAP, STEAP-II, TACE, TACI, TAG-72 (glicoproteina asociată tumorii-72), TARC, TCA-3, receptorii celulelor T (de exemplu, receptorul celulelor T alfa/beta), TdT, TECK, TEM1, TEM5, TEM7, TEM8, TERT, fosfatază alcalină testiculară PLAP-like, TIR, TGF, TGF-alfa, TGF-beta, TGF-beta Pan Specific, TGF-beta RI (ALK-5), TGF-beta RII, TGF-beta RIIB, TGF-beta RIII, TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3, TGF-beta4, TGF-beta5, Trombină, Ck-1 de timus, hormon stimulator tiroidian, Tie, TIMP, TIQ, Factor tisular, TMEFF2, Tmpo, TMPRSS2, TNF, TNF-alfa, TNF-alfa beta, TNF-beta2, TNFc, TNF-RI, TNF-RII, TNFRSF10A (TRAIL R1 Apo-2, DR4), TNFRSF10B (TRAIL R2 DR5, KILLER, TRICK-2A, TRICK-B), TNFRSF10C (TRAIL R3 DcR1, LIT, TRID), TNFRSF10D (TRAIL R4 DcR2, TRUNDD), TNFRSF11A (RANK ODF R, TRANCE R), TNFRSF11B (OPG OCIF, TR1), TNFRSF12 R FN14), TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C (BAFF R), TNFRSF14 (HVEM ATAR, HveA, LIGHT R, TR2), TNFRSF16 (NGFR p75NTR), TNFRSF17 (BCMA), TNFRSF18 (GITR AITR), TNFRSF19 (TROY TAJ, TRADE), TNFRSF19L (RELT), TNFRSF CD120a, p55-60), TNFRSF1B (TNF RII CD120b, p75-80), TNFRSF26 (TNFRH3), TNFRSF3 (LTbR TNF RIII, TNFC R), TNFRSF4 (OX40 ACT35, TXGP1 R), TNFRSF5 (CD40F 50 (CD40 p50), TN Fas Apo-1, APT1, CD95), TNFRSF6B (DcR3 M68, TR6), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB CD137, ILA), TNFRSF21 (DR6), TNFRSF22 (DcTRAIL R2 TNFRH TNFRST23 (DcTRAIL R1 TNFRH1), TNFRSF25 (DR3 Apo-3, LARD, TR-3, TRAMP, WSL-1), TNFSF10 (TRAIL Apo-2 Ligand, TL2), TNFSF11 (TRANCE/RANK Ligand ODF, OPG Ligand), TNFSF12 (TAAK Apo-3 Ligand, DR3 Ligand), TNFSF13 (APRIL TALL2), TNFSF13B (BAFF BLYS, TALL1, THANK, TNFSF20), TNFSF14 (LIGHT HVEM Ligand, LTg), TNFSF15 (TL1A/VEGI), TNFSF18 (GIT AITR Ligand, TL6), TNFSF1A (TNF-a Conectin, DIF, TNFSF2), TNFSF1B (TNF-b LTa, TNFSF1), TNFSF3 (LTb TNFC, p33), TNFSF4 (OX40 Ligand gp34, TXGP1), TNFSF5 (CD40 Ligand CD154, gp39, HIGM1, IMD3, TRAP), TNFSF6 (ligand Fas ligand Apo-1, ligand APT1), TNFSF7 (ligand CD27 CD70), TNFSF8 (ligand CD30 CD153), TNFSF9 (ligand 4-1BB ligand CD137), TP -1, t-PA, Tpo, TRAIL, TRAIL R, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRANCE, receptor de transfer, TRF, Trk, TROP-2, TSG, TSLP, antigen asociat tumorii CA 125, antigen asociat tumorii care exprimă carbohidrat inrudit cu Lewis Y, TWEAK, TXB2, Ung, uPAR, uPAR-1, Urokinază, VCAM, VCAM-1, VECAD, VE-Cadherină, VE-cadherină-2, VEGFR-1 (flt-1), VEGF, VEGFR, VEGFR-3 (flt-4), VEGI, VIM, antigene virale, VLA, VLA-1, VLA-4, VNR integrin, von Willebrands factor, WIF-1, WNT1, WNT2, WNT2B/13, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, XCL1, XCL2, XCR1, XCR1, XEDAR, XIAP, XPD și receptori pentru hormoni și factori de creștere.

Antigene exemplificative care pot fi țintite în mod specific de imunoglobulinele conform invenției includ, dar fără să se limiteze la: CD20, CD19, Her2, EGFR, EpCAM, CD3, FcγRIIIa (CD16), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32b), FcγRI (CD64), Receptor Toll-like (TLR) precum TLR4 și TLR9, citokine precum IL-2, IL-5, IL-13, IL-12, IL-23 și TNFα, receptori de citokine cum ar fi IL-2R, chemokine, receptori de chemokine, factori de creștere precum VEGF și HGF, și altele asemenea. Pentru a forma anticorpilor bispecifici conform invenției, se pot face anticorpi împotriva oricărei combinații a acestor antigene; adică, fiecare dintre aceste antigene poate fi inclus sau exclus opțional și independent dintr-un anticorp bispecific conform prezentei invenții.

Combinațiile preferate în mod special pentru anticorpilor bispecifici sunt un domeniu de legare la antigenul CD3 și un domeniu de legare la antigen selectat dintre un domeniu care se leagă la CD19, CD20, CD38 și CD123, ale căror secvențe sunt prezentate în Figuri.

50 Acizi nucleici conform invenției

Invenția prezintă în plus compoziții de acid nucleic care codifică anticorpilor bispecifici conform invenției. Așa cum va fi apreciat de specialiștii din domeniu, compozițiile de acid nucleic vor depinde de formatul și scaffoldul proteinei heterodimerice. Astfel, de exemplu, atunci când formatul necesită trei secvențe de aminoacizi, cum ar fi pentru formatul triplu F (de exemplu, un prim monomer de aminoacizi cuprinzând un domeniu Fc și un scFv, un al doilea monomer de aminoacizi cuprinzând un lanț greu și un lanț ușor), trei secvențe de acid nucleic pot fi incorporate în unul sau mai mulți vectori de expresie pentru exprimare. În mod similar, unele formate (de exemplu, formate scFv duale așa cum ar fi dezvăluit în Figura 1) necesită doar doi acizi nucleici; din nou, aceștia pot fi puși în unul sau doi vectori de expresie.

60 După cum se știe în domeniu, acizii nucleici care codifică componentele conform invenției pot fi încorporați în vectori de expresie așa cum se cunoaște în domeniu și în funcție de

celulele gazdă utilizate pentru a produce anticorpii heterodimerici conform invenției. În general, acizii nucleici sunt legați în mod operabil la orice număr de elemente reglatoare (promotori, originea replicării, markeri selectabili, situsuri de legare ribozomală, inductori etc.). Vectorii de expresie pot fi vectori extra-cromozomiali sau cu integrare.

5 Acizii nucleici și/sau vectorii de expresie sunt apoi transformați în orice număr de tipuri diferite de celule gazdă așa cum este bine cunoscut în domeniu, incluzând celule de mamifere, bacteriene, de drojdii, de insecte și/sau fungice, iar celulele de mamifere (de exemplu, celule CHO) își găsesc utilizare în multe variante de realizare.

10 În unele exemple, acizii nucleici care codifică fiecare monomer și acid nucleic opțional care codifică un lanț ușor, după caz, în funcție de format, sunt fiecare conținuți într-un singur vector de expresie, în general sub aceeași agenți de control promotori diferiți sau identici. În exemple de utilizare particulară în prezenta invenție, fiecare dintre acești doi sau trei acizi nucleici este conținut pe un vector de expresie diferit. Așa cum se arată în lucrarea de față și în US20150307629 pot fi utilizate diferite rapoarte de vectori pentru a conduce la formarea

15 heterodimerului. Adică, în mod surprinzător, deși proteinele cuprind primul monomer:al doilea monomer:lanțuri ușoare (în cazul multora dintre variantele de realizare din lucrarea de față care au trei polipeptide care constituie anticorpus heterodimeric) într-un raport de 1:1:2, acestea nu sunt rapoartele care dau cele mai bune rezultate.

20 Anticorpii heterodimerici conform invenției sunt fabricați prin cultivarea celulelor gazdă cuprinzând vectorul(-ii) de expresie așa cum este bine cunoscut în domeniu. Odată produși, se efectuează etape uzuale de purificare a anticorpilor, incluzând o etapă de cromatografie cu schimb de ioni. Așa cum s-a discutat în lucrarea de față, având pI-urile celor doi monomeri diferite cu cel puțin 0,5 poate permite separarea prin cromatografie cu schimb de ioni sau focalizare izoelectrică sau alte metode sensibile la punctul izoelectric. Adică, includerea de substituții de pI

25 care modifică punctul izoelectric (pI) al fiecărui monomer astfel încât fiecare monomer să aibă un pI diferit și heterodimerul să aibă și el un pI distinct, facilitând astfel purificarea izoelectrică a heterodimerului "triplu F" (de exemplu, coloane de schimb anionic, coloane de schimb cationic). Aceste substituții ajută, de asemenea, la determinarea și monitorizarea oricăror contaminanți scFv-Fc duali și homodimeri de mAb post-purificare (de exemplu, geluri IEF, cIEF și coloane IEX analitice).

30

Tratamente

Odată fabricate, compozițiile își găsesc utilizarea într-o serie de aplicații. CD20, CD38 și CD123 sunt toate nereglate în multe afecțiuni maligne hematopoietice și în linii celulare derivate din diferite afecțiuni maligne hematopoietice, în consecință, anticorpii heterodimerici conform

35 invenției își găsesc utilizarea în tratarea cancerului, incluzând, fără să se limiteze la, toate limfoamele și leucemiile cu celule B, care includ dar fără să se limiteze la, limfom non-Hodgkin (NHL), limfom Burkitt (BL), mielom multiplu (MM), leucemie limfocitară cronică B (B-CLL), leucemie limfocitară acută B și T (ALL), limfom cu celule T (TCL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie cu celule păroase (HCL), limfom Hodgkin (HL), leucemie limfocitară cronică (CLL), limfom non-Hodgkin și leucemie mieloidă cronică (CML).

40

În consecință, compozițiile heterodimerice își găsesc utilizarea în tratamentul acestor cancere.

Compoziții de anticorpi pentru administrare in vivo

Formulările cu anticorpii utilizați sunt preparate pentru depozitare prin amestecarea

45 unui anticorp având gradul de puritate dorit cu purtători, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic (Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 16-a, Osol, A. Ed. , sub formă de formulări liofilizate sau soluții apoase. Purtătorii, excipienții sau stabilizatorii acceptabili nu sunt toxici pentru primitori la dozele și concentrațiile utilizate și includ agenți de tamponare precum fosfat, citrat și alți acizi organici; antioxidanți, incluzând acid ascorbic și metionină; conservanți

50 (cum ar fi clorură de octadecildimetilbenzil amoniu; clorură de hexametoniu; clorură de benzalconiu, clorură de benzetoniu; fenol, alcool butilic sau benzilic; alchil paraben precum metil sau propil paraben; catecol; rezorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; și m-crezol); polipeptide cu masă moleculară mică (mai puțin de aproximativ 10 reziduuri); proteine, cum ar fi albumina serică, gelatina sau imunoglobulinele; polimeri hidrofilici cum ar fi polivinilpirolidona; aminoacizi precum glicină, glutamină, asparagină, histidină, arginină sau lizină; monozaharide, dizaharide și alți

55 carboidrați, incluzând glucoză, manoză sau dextrine; agenți chelatori precum EDTA; zaharuri precum zaharoză, manitol, trehaloză sau sorbitol; contra-ioni care formează sare, cum ar fi sodiu; complexe metalice (de exemplu, complexe Zn-proteină); și/sau surfactanți (agenți tensioactivi) neionici precum TWEEN™, PLURONIC™ sau polietilen glicol (PEG).

60 Formularea din lucrarea de față poate conține, de asemenea, mai mult de un compus activ, după cum este necesar pentru indicația particulară care este tratată, de preferință, aceia cu

activități complementare care nu se influențează negativ reciproc. De exemplu, poate fi de dorit să se furnizeze anticorpi cu alte specificități. Alternativ, sau în plus, compoziția poate cuprinde un agent citotoxic, citokină, agent inhibitor al creșterii și/sau antagonist cu moleculă mică. Astfel de molecule sunt prezente în mod adecvat în combinație în cantități care sunt eficiente pentru scopul

5

dorit. Ingredientele active pot fi, de asemenea, prinse în microcapsule preparate, de exemplu, prin tehnici de coacervare sau prin polimerizare interfacială, de exemplu, hidroximetilceluloză sau microcapsule de gelatină și, respectiv, microcapsule de poli- (metilmetacilat) în sisteme de eliberare de medicament coloidale (de exemplu, lipozomi, microsfele de albumină, microemulsii, nano-particule și nanocapsule) sau în macroemulsii. Astfel de tehnici sunt dezvăluite în

10

Remington's Pharmaceutical Sciences ediția a 16-a, Osol, A. Ed. (1980). Formulările care trebuie utilizate pentru administrarea in vivo trebuie să fie sterile, sau aproape. Acest lucru este ușor realizat prin filtrare prin membrane de filtrare sterile.

15

Se pot realiza preparate cu eliberare susținută. Exemple adecvate de preparate cu eliberare susținută includ matrici semipermeabile de polimeri solizi hidrofobi care conțin anticorpul, matrici care sunt sub formă de articole modelate, de exemplu filme sau microcapsule. Exemplele de matrici cu eliberare susținută includ poliesteri, hidrogeluri (de exemplu, poli(2-hidroxiethyl-metacrilat) sau alcool poli(vinilic)), polilactide (Brevet SUA Nr. 3.773.919), copolimeri ai acidului L-glutamic și gamma. etil-L-glutamat, etilen-vinil acetat nedegradabil, copolimeri de acid lactic-acid glicolic degradabili precum LUPRON DEPOT™ (microsfele injectabile compuse din copolimer de acid lactic-acid glicolic și acetat de leuprolidă) și acid poli-D-(-)-3-hidroxi-butaric. Deși polimeri precum etilen-vinil acetat și acid lactic-acid glicolic permit eliberarea moleculelor timp de peste 100 de zile, anumite hidrogeluri eliberează proteine pentru perioade mai scurte de timp.

25

Atunci când anticorpii încapsulați rămân în organism pentru o lungă perioadă de timp, aceștia se pot denatura sau se pot agrega ca urmare a expunerii la umiditate la 37°C, rezultând o pierdere a activității biologice și posibile modificări ale imunogenității. Pot fi concepute strategii raționale pentru stabilizare în funcție de mecanismul implicat. De exemplu, dacă se descoperă că mecanismul de agregare este formarea de legături intermoleculare S-S prin inter-schimb tio-disulfură, stabilizarea poate fi realizată prin modificarea reziduurilor de sulfhidril, liofilizarea din soluții acide, controlul conținutului de umiditate, utilizarea aditivilor corespunzători și dezvoltarea de compoziții cu matrice polimerică specifică.

30

Modalități de administrare

Anticorpii și agenții chimioterapeutici sunt administrați la un subiect, în conformitate cu metode cunoscute, cum ar fi administrarea intravenoasă sub formă de bolus sau prin perfuzie continuă pe o perioadă de timp, pe cale intramusculară, intraperitoneală, intracerebrospinală, subcutanată, intraarticulară, intrasinovială, intratecală, orală, topică sau prin inhalare. Este preferată administrarea intravenoasă sau subcutanată a anticorpului.

35

Modalități de tratament

În metode, terapia este utilizată pentru a furniza un răspuns terapeutic pozitiv cu privire la o boală sau afecțiune. Prin "răspuns terapeutic pozitiv" se intenționează o îmbunătățire a bolii sau a afecțiunii și/sau o ameliorare a simptomelor asociate bolii sau afecțiunii. De exemplu, un răspuns terapeutic pozitiv s-ar referi la una sau mai multe dintre următoarele îmbunătățiri ale bolii: (1) o reducere a numărului de celule neoplazice; (2) o creștere a morții celulelor neoplazice; (3) inhibarea supraviețuirii celulelor neoplazice; (5) inhibarea (de exemplu, încetinirea într-o oarecare măsură, preferabil oprirea) creșterii tumorii; (6) o rată crescută de supraviețuire a pacientului; și (7) o anumită ameliorare pentru unul sau mai multe simptome asociate bolii sau afecțiunii.

45

Răspunsuri terapeutice pozitive în orice boală sau afecțiune pot fi determinate prin criterii de răspuns standardizate specifice acelei boli sau afecțiuni. Răspunsul tumoral poate fi evaluat pentru modificări ale morfologiei tumorale (adică, încărcătura tumorală globală, mărimea tumorii și altele asemenea) utilizând tehnici de screening, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), imagistica radiografică-x, scanarea tomografică computerizată (CT), imagistica prin scanarea osului, endoscopie și eșantionarea biopsiei tumorale, incluzând aspirația măduvei osoase (BMA) și numărarea celulelor tumorale în circulație.

50

În plus față de aceste răspunsuri terapeutice pozitive, subiectul supus terapiei poate manifesta efectul benefic al unei ameliorări a simptomelor asociate bolii.

55

O îmbunătățire a bolii poate fi caracterizată ca un răspuns complet. Prin "răspuns complet" se intenționează absența bolii detectabile clinic cu normalizarea oricărui studiu radiografic anormal anterior, măduvei osoase și lichidului cefalorahidian (LCR) sau proteinei monoclonale anormale în cazul mielomului.

60

Un astfel de răspuns poate persista cel puțin 4 până la 8 săptămâni, sau uneori 6 până la 8 săptămâni, după tratamentul conform metodelor conform invenției. Alternativ, o îmbunătățire a bolii poate fi clasificată ca fiind un răspuns parțial. Prin "răspuns parțial" se intenționează să însemne cel puțin o scădere cu aproximativ 50% a oricărei încărcări tumorale măsurabile (adică,

5 numărul de celule maligne prezente la subiect, sau volumul măsurat de mase tumorale sau cantitatea de proteină monoclonală anormală) în absența de leziuni noi, care pot persista 4 până la 8 săptămâni sau 6 până la 8 săptămâni.

10 Tratamentul include o "cantitate eficientă terapeutică" din medicamentele utilizate. O "cantitate eficientă terapeutică" se referă la o cantitate eficientă, la doze și pentru perioade de timp necesare, pentru a obține rezultatul terapeutic dorit.

O cantitate eficientă terapeutică poate varia în funcție de factori precum starea de boală, vârsta, sexul și greutatea individului și capacitatea medicamentelor de a provoca un răspuns dorit la individ. O cantitate eficientă terapeutică este, de asemenea, una în care orice efect toxic sau dăunător al anticorpului sau al porțiunii de anticorp este compensat de efectele benefice terapeutice.

15 O "cantitate eficientă terapeutică" pentru terapia tumorală poate fi măsurată, de asemenea, prin capacitatea sa de a stabiliza progresia bolii. Capacitatea unui compus de a inhiba cancerul poate fi evaluată într-un sistem de model animal de predicție a eficacității la tumori umane.

20 Alternativ, această proprietate a unei compoziții poate fi evaluată prin examinarea capacității compusului de a inhiba creșterea celulelor sau de a induce apoptoza prin teste in vitro cunoscute de către specialistul calificat. O cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus terapeutic poate reduce mărimea tumorii sau poate ameliora altfel simptomele la un subiect. O persoană cu calificare obișnuită în domeniu ar putea determina astfel de cantități pe baza unor factori precum mărimea subiectului, severitatea simptomelor subiectului și compoziția particulară sau calea de administrare selectată.

25 Regimurile de dozare sunt ajustate pentru a oferi răspunsul dorit optim (de exemplu, un răspuns terapeutic). De exemplu, poate fi administrat un singur bolus, pot fi administrate mai multe doze divizate în timp sau doza poate fi proporțional redusă sau crescută, după cum este indicat de cerințele situației terapeutice. Compozițiile parenterale pot fi formulate sub formă de unitate de dozare pentru ușurarea administrării și uniformitatea dozării. Forma de unitate de dozare, așa cum este utilizată aici, se referă la unități separate fizic adecvate ca doze unitate pentru subiecții care urmează să fie tratați; fiecare unitate conține o cantitate predeterminată de compus activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar.

35 Specificațiile pentru formele de unitate de dozare sunt dictate de și direct dependente de (a) caracteristicile unice ale compusului activ și efectul terapeutic particular care trebuie atins și (b) limitările inerente în domeniul producerii compozițiilor dintr-un astfel de compus activ pentru tratamentul sensibilității la indivizi.

40 Dozele eficiente și regimurile de dozaj pentru anticorpii bispecfici depind de boala sau afecțiunea de tratat și pot fi determinate de persoanele de specialitate în domeniu.

Un domeniu exemplificativ, nelimitativ, pentru o cantitate eficientă terapeutică dintr-un anticorp bispecific utilizat în prezenta invenție este de aproximativ 0,1-100 mg/kg, cum ar fi aproximativ 0,1-50 mg/kg, de exemplu aproximativ 0,1-20 mg/kg, cum ar fi aproximativ 0,1-10 mg/kg, de exemplu aproximativ 0,5, aproximativ cum ar fi 0,3, aproximativ 1, sau aproximativ 3 mg/kg. Intr-o altă variantă de realizare, anticorpul este administrat într-o doză de 1 mg/kg sau mai mult, cum ar fi o doză de la 1 până la 20 mg/kg, de exemplu o doză de la 5 până la 20 mg/kg, de exemplu o doză de 8 mg/kg.

50 Un profesionist din domeniul medical având abilități obișnuite în domeniu poate determina și prescrie cu ușurință cantitatea eficientă a compoziției farmaceutice necesare. De exemplu, un medic sau un medic veterinar ar putea începe cu doze ale medicamentului utilizate în compoziția farmaceutică la niveluri mai mici decât cel necesare pentru a obține efectul terapeutic dorit și pot crește treptat doza până la atingerea efectului dorit.

55 Intr-un exemplu, anticorpul bispecific este administrat prin perfuzie într-o doză săptămânală de la 10 până la 500 mg/kg, cum ar fi de la 200 până la 400 mg/kg. O astfel de administrare poate fi repetată, de exemplu, de 1 până la 8 ori, cum ar fi de 3 până la 5 ori. Administrarea poate fi efectuată prin perfuzie continuă pe o perioadă de la 2 până la 24 de ore, cum ar fi de la 2 până la 12 ore.

60 Intr-un exemplu, anticorpul bispecific este administrat prin perfuzie continuă lentă pe o perioadă lungă, cum ar fi mai mare de 24 de ore, dacă este necesar pentru a reduce efectele secundare, incluzând toxicitatea.

Intr-un exemplu, anticorpul bispecific este administrat intr-o doză săptămânală de la 250 mg până la 2000 mg, cum ar fi de exemplu 300 mg, 500 mg, 700 mg, 1000 mg, 1500 mg sau 2000 mg, de până la 8 ori, cum ar fi de la 4 până la de 6 ori. Administrarea poate fi efectuată prin perfuzie continuă pe o perioadă de la 2 până la 24 de ore, cum ar fi de la 2 până la 12 ore. Un astfel de regim poate fi repetat de una sau mai multe ori după cum este necesar, de exemplu, după 6 luni sau 12 luni. Dozajul poate fi determinat sau ajustat prin măsurarea cantității de compus din prezenta invenție în sânge după administrare, de exemplu, prelevând o probă biologică și folosind anticorpi anti-idiotipici care vizează regiunea de legare la antigen a anticorpului bispecific.

Intr-un alt exemplu, anticorpul bispecific este administrat o dată pe săptămână timp de 2 până la 12 săptămâni, cum ar fi timp de 3 până la 10 săptămâni, cum ar fi timp de 4 până la 8 săptămâni.

Intr-un exemplu, anticorpul bispecific este administrat prin terapie de întreținere, cum ar fi, de exemplu, o dată pe săptămână pentru o perioadă de 6 luni sau mai mult.

Intr-un exemplu, anticorpul bispecific este administrat printr-un regim care include o perfuzie dintr-un anticorp bispecific urmată de o perfuzie dintr-un anticorp bispecific conjugat cu un radioizotop. Regimul poate fi repetat, de exemplu, 7 până la 9 zile mai târziu.

Ca exemple nelimitative, tratamentul conform prezentei invenții poate fi furnizat ca o doză zilnică dintr-un anticorp intr-o cantitate de aproximativ 0,1-100 mg/kg, cum ar fi 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 sau 100 mg/kg, pe zi, în cel puțin una dintre ziua 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 sau 40 sau, alternativ, cel puțin una din săptămâna 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 după inițierea tratamentului sau orice combinație a acestora, utilizând doze unice sau divizate la fiecare 24, 12, 8, 6, 4 sau 2 ore, sau orice combinație a acestora.

În unele exemple, molecula de anticorp bispecific a acestuia este utilizată în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, de exemplu un agent chimioterapeutic. Exemple nelimitative de agenți chimioterapeutici care degradează ADN-ul includ inhibitori ai topoizomerazei I (de exemplu, irinotecan, topotecan, camptotecină și analogi sau metaboliti ai acestora, și doxorubicină); inhibitori de topoizomerază II (de exemplu, etopozidă, tenipozidă și daunorubicină); agenți alchilanți (de exemplu, melfalan, clorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamidă, carmustină, lomustină, semustină, streptozocină, decarbazină, metotrexat, mitomicină C și ciclofosfamidă); intercalatori de ADN (de exemplu, cisplatină, oxaliplatină și carboplatină); intercalatori de ADN și generatori de radicali liberi, cum ar fi bleomicina; și mimetice nucleozidice (de exemplu, 5-fluorouracil, capecitabină, gemcitabină, fludarabină, citarabină, mercaptopurină, tioguanină, pentostatină și hidroxiuree).

Agenți chimioterapeutici care întrerup replicarea celulară includ: paclitaxel, docetaxel și analogi înrudiți; vincristină, vinblastină și analogi înrudiți; talidomidă, lenalidomidă și analogi înrudiți (de exemplu, CC-5013 și CC-4047); inhibitori de protein tirozin kinază (de exemplu, imatinib mesilat și gefitinib); inhibitori de proteazom (de exemplu, bortezomib); Inhibitori de NF-κB, incluzând inhibitori ai kinazei IKB; anticorpi care se leagă de proteine supraexprimate în cancer și, prin urmare, reglează descendent replicarea celulară (de exemplu, trastuzumab, rituximab, cetuximab și bevacizumab); și alți inhibitori ai proteinelor sau enzimelor cunoscute a fi reglate pozitiv, supra-exprimate sau activate în cancer, a căror inhibare reglează descendent replicarea celulară.

In unele exemple, anticorpii pot fi utilizați înainte de, concomitent cu sau după tratamentul cu Velcade® (bortezomib).

EXAMPLE

Exemple sunt furnizate mai jos pentru a ilustra prezenta invenție. Aceste exemple nu sunt menite să limiteze prezenta invenție la vreo aplicație sau teorie de funcționare particulară. Pentru toate pozițiile regiunii constante discutate în prezenta invenție, numerotarea este în conformitate cu indexul UE ca în Kabat (Kabat și colab., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, ediția a 5-a, United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda). Specialiștii în domeniul anticorpilor vor aprecia că această convenție constă în numerotarea non-secvențială în regiuni specifice ale unei secvențe de imunoglobulină, permițând o referire normalizată la poziții conservate în familii de imunoglobuline. În consecință, pozițiile oricărei imunoglobuline date, definite prin indexul UE, nu vor corespunde obligatoriu secvenței sale secvențiale.

Tehnici științifice generale și specifice sunt prezentate în Publicațiile SUA 2015/0307629, 2014/0288275 și WO2014/145806.

EXEMPLE**EXEMPLUL 1: FORMATE ALTERNATIVE****Producția de Agenți Bispecifici**

Scheme desenate ale agenților bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 sunt prezentate în

5 Figurile 1. Secvențele de aminoacizi pentru agenți bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 cu format alternativ sunt expuse în Figura 39 până în Figura 43. ADN-ul care codifică cele trei lanțuri necesare pentru exprimarea agenților bispecifici a fost generat prin sinteza genelor (Blue Heron Biotechnology, Bothell, Wash.) și a fost subclonat folosind tehnici standard de biologie moleculară în vectorul de expresie pTT5. Substituțiile au fost introduse folosind fie mutagenază

10 direcționată pe situs (QuikChange, Stratagene, Cedar Creek, Tex.), fie sinteză de gene suplimentare și subclonare. ADN-ul a fost transfectat în celule HEK293E pentru exprimare și proteinele rezultate au fost purificate din supernatant folosind afinitatea de proteină A (GE Healthcare) și cromatografia cu schimb de cationi. Randamentele după purificarea prin afinitate de proteină A sunt prezentate în Figura 35. Purificarea prin cromatografie cu schimb de cationi a fost

15 efectuată utilizând o coloană HiTrap SP HP (GE Healthcare) cu un tampon de spălare/echilibrare de 50 mM MES, pH 6,0 și un tampon de eluare de 50 mM MES, pH 6,0 + 1 M NaCl gradient liniar (vezi Figura 36 pentru cromatograme).

Citotoxicitatea celulelor T redirecționate

20 Agenți bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 au fost caracterizați in vitro pentru citotoxicitatea celulelor T redirecționate (RTCC) a liniei de celule de mielom CD38⁺ RPMI8266. 10k celule RPMI8266 au fost incubate timp de 24 de ore cu 500k PBMC-uri umane. RTCC a fost măsurată prin fluorescență de LDH așa cum s-a indicat (vezi Figura 37).

Experimente**Citotoxicitatea celulelor T redirecționate**

25 Agenți bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc au fost caracterizați in vitro pentru citotoxicitatea celulelor T redirecționate (RTCC) a liniei celulare de mielom CD38⁺ RPMI8266. 40k celule RPMI8266 au fost incubate timp de 96 de ore cu 400k PBMC-uri umane. RTCC a fost măsurată prin citometrie în flux așa cum s-a indicat (vezi Figura 44). Exprimarea de către celule T CD4⁺ și CD8⁺ a CD69, Ki-67 și PI-9 au fost, de asemenea, caracterizate prin

30 citometrie în flux și sunt prezentate în Figura 45.

Modelul de șoarece al activității antitumorale

Patru grupuri de cinci șoareci NOD scid gamma (NSG) au fost greșați fiecare cu 5x10⁶ celule tumorale RPMI8226TrS (mielom multiplu, care exprimă luciferază) prin injectarea intravenoasă în vena cozii în ziua -23. În ziua 0, șoarecii au fost greșați intraperitoneal cu 10x10⁶ PBMC-uri umane. După grefarea de PBMC în Ziua 0, articolele testate sunt administrate

35 săptămânal (Zilele 0, 7) prin injecție intraperitoneală la nivelurile de doză indicate în Figura 4. Proiectarea studiului este rezumată suplimentar în Figura 46. Creșterea tumorii a fost monitorizată prin măsurarea fluxului total per șoarece folosind un sistem de imagistică in vivo (IVIS®). Atât XmAb13551, cat și XmAb15426 au prezentat efecte antitumorale substanțiale (vezi Figura 47 și

40 Figura 48).

Studii la maimuța Cynomolgus

La maimuțe Cynomolgus s-a administrat o doză unică de agenți bispecifici anti-CD38 x anti-CD3. A fost inclus și un martor bispecific anti-RSV x anti-CD3. Nivelurile de doze au fost: 20 μg/kg XmAb13551 (n=2), 0,5 mg/kg XmAb15426 (n=3), 3 mg/kg XmAb14702 (n=3) sau 3

45 mg/kg XmAb13245 (martor anti-RSV x anti-CD3, n=3) (în 3 studii independente). Agenții bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 au epuizat rapid celulele CD38⁺ din sangele periferic (vezi Figura 49). Agenții bispecifici anti-CD38 x anti-CD3 au dus la activarea celulelor T măsurată prin exprimarea de CD69 (vezi Figura 50). Nivelurile serice de IL-6 au fost, de asemenea, măsurate (vezi Figura 51). De reținut că, comparativ cu XmAb13551, XmAb15426 a avut o durată crescută

50 de epuizare a celulelor CD38⁺ și niveluri mai scăzute de activare a celulelor T și de producție de IL-6.

XmAb15426 și XmAb14702 au fost testați la doze unice de 0,5 mg/kg și respectiv 3 mg/kg. Ambii anticorpi au fost bine tolerați la aceste doze superioare, în concordanță cu nivelurile moderate de IL6 observate în serul de la maimuțele tratate. Mai mult, XmAb15426, cu afinitate

55 pentru CD3 intermediară, a epuizat mai eficient celulele CD38⁺ la 0,5 mg/kg comparativ cu XmAb13551 original cu afinitate mare administrat la nivel de 2, 5 sau 20 μg/kg. Epuizarea de către XmAb15426 a fost mai susținută comparativ cu cea mai mare doză de XmAb13551 din studiul anterior (respectiv 7 față de 2 zile). În mod special, deși epuizarea celulelor țintă a fost mai mare pentru XmAb15426, activarea celulelor T (inducerea de CD69, CD25 și PD1) a fost mult

60 mai mică la maimuțele tratate cu XmAb15426 chiar cu administrare cu o doză de 25 de ori mai

mare decât grupul cu administrare de 20 µg/kg XmAb13551. XmAb14702, cu afinitate pentru CD3 foarte scăzută, a avut efect slab asupra celulelor CD38+ și asupra activării celulelor T.

- 5 Aceste rezultate demonstrează că modularea activării celulelor T prin atenuarea afinității pentru CD3 este o metodă promițătoare de îmbunătățire a ferestrei terapeutice a anticorpilor bispecifici care se cuplează cu celule T. Această strategie are potențialul de a extinde setul de antigene care pot fi supuse la imunoterapie țintită cu celule T, îmbunătățind tolerabilitatea și permițând o administrare de doză mai mare pentru a depăși clearance-ul de scădere a antigenului în cazul țintelor precum CD38. Am arătat că prin reducerea afinității pentru CD3, XmAb 15426 epuizează în mod eficient celulele CD38+, reducând la minim în același timp
- 10 efectele CRS așteptate cu doze comparabile ale omologului său cu afinitate ridicată XmAb13551.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/047231
- Seung Y Chu: "Immunotherapy with Long-Lived Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibodies Stimulates Potent T Cell-Mediated Killing of Human B Cell Lines and of Circulating and Lymphoid B Cells in Monkeys: A Potential Therapy for B Cell Lymphomas and Leukemias", Blood, 4 December 2014 (2014-12-04), XP055492901, Retrieved from the Internet: URL:<http://investors.xencor.com/static-files/9d596f30-6097-4549-8226-6afa8da3b3a2> [retrieved on 2018-07-16]
- L. L. SUN ET AL: "Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 287, 13 May 2015 (2015-05-13), pages 287ra70-287ra70, XP055241859, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802
- WO-A1-2014/047231
- BORTOLETTO NICOLA ET AL: "Optimizing anti-CD3 affinity for effective T cell targeting against tumor cells", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 32, no. 11, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 3102-3107, XP002436763, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/1521-4141(200211)32:11<3102::AID-IMMU3102>3.0.CO;2-C
- WO-A1-2014/110601
- WO-A1-2016/182751
- "Xencor Provides Data Updates on XmAb Bispecific Antibody Programs and Announces Presentations at Upcoming American Society of Hematology 2014 Annual Meeting", 6 November 2014 (2014-11-06), XP055255549, Retrieved from the Internet: URL:http://files.shareholder.com/downloads/AMDA-2B2V8N/1639829209x0x792404/77590B72-78FA500638DC/XNCR_News_2014_11_6_General_Releases.pdf [retrieved on 2016-03-04]
- WO-A1-2016/182751
- Seung Y Chu: "Immunotherapy with Long-Lived Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibodies Stimulates Potent T Cell-Mediated Killing of Human B Cell Lines and of Circulating and Lymphoid B Cells in Monkeys: A Potential Therapy for B Cell Lymphomas and Leukemias", Blood, 4 December 2014 (2014-12-04), XP055492901, Retrieved from the Internet: URL:<http://investors.xencor.com/static-files/9d596f30-6097-4549-8226-6afa8da3b3a2> [retrieved on 2018-07-16]
- L. L. SUN ET AL: "Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 287, 13 May 2015 (2015-05-13), pages 287ra70-287ra70, XP055241859, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802
- WO-A2-2014/145806
- BORTOLETTO NICOLA ET AL: "Optimizing anti-CD3 affinity for effective T cell targeting against tumor cells", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 32, no. 11, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 3102-3107, XP002436763, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/1521-4141(200211)32:11<3102::AID-IMMU3102>3.0.CO;2-C
- US-A1- 2014 294 823
- US-A1- 2014 302 064

(57) Revendicări:

1. Anticorp heterodimeric anti-CD3 x anti-CD20 care cuprinde fiecare dintre polipeptidele HC1 (Fab-Fc), HC2 (scFv-Fc) și LC din Figura 74.
2. Anticorpul heterodimeric în conformitate cu revendicarea 1, constând din HC1 (Fab-Fc), HC2 (scFv-Fc) și LC din Figura 74.
3. Compoziție de acizi nucleici cuprinzând trei acizi nucleici care codifică anticorpul heterodimeric în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicării 2.
4. Compoziție de vectori de expresie cuprinzând trei vectori de expresie conținând fiecare un acid nucleic astfel încât cei trei vectori de expresie codifică anticorpul heterodimeric în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicării 2.
5. Celulă gazdă cuprinzând compoziția de acizi nucleici în conformitate cu revendicarea 3.
6. Celulă gazdă cuprinzând compoziția de vectori de expresie în conformitate cu revendicarea 4.
7. Metodă de fabricare a anticorpului heterodimeric în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicării 2 cuprinzând cultivarea celulei gazdă în conformitate cu revendicarea 5 sau revendicării 6 în condiții în care anticorpul menționat este exprimat și recuperarea anticorpului menționat.
8. Anticorp heterodimeric în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicării 2 pentru utilizare în tratarea cancerului.
9. Anticorpul heterodimeric pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, în care cancerul menționat este un cancer hematopoietic.
10. Anticorpul heterodimeric pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 9, în care cancerul hematopoietic menționat este un limfom sau leucemie cu celule B.
11. Anticorpul heterodimeric pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 10, în care limfomul sau leucemia cu celule B menționat(ă) este selectat(ă) din grupul constând din limfom non-Hodgkin (NHL), limfom Burkitt (BL), mielom multiplu (MM), leucemie limfocitară cronică B (B-CLL), leucemie limfocitară acută B și T (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie cu celule păroase (HCL), limfom Hodgkin (HL), leucemie limfocitară cronică (CLL) și leucemie mieloidă cronică (CML).

Figura 1A

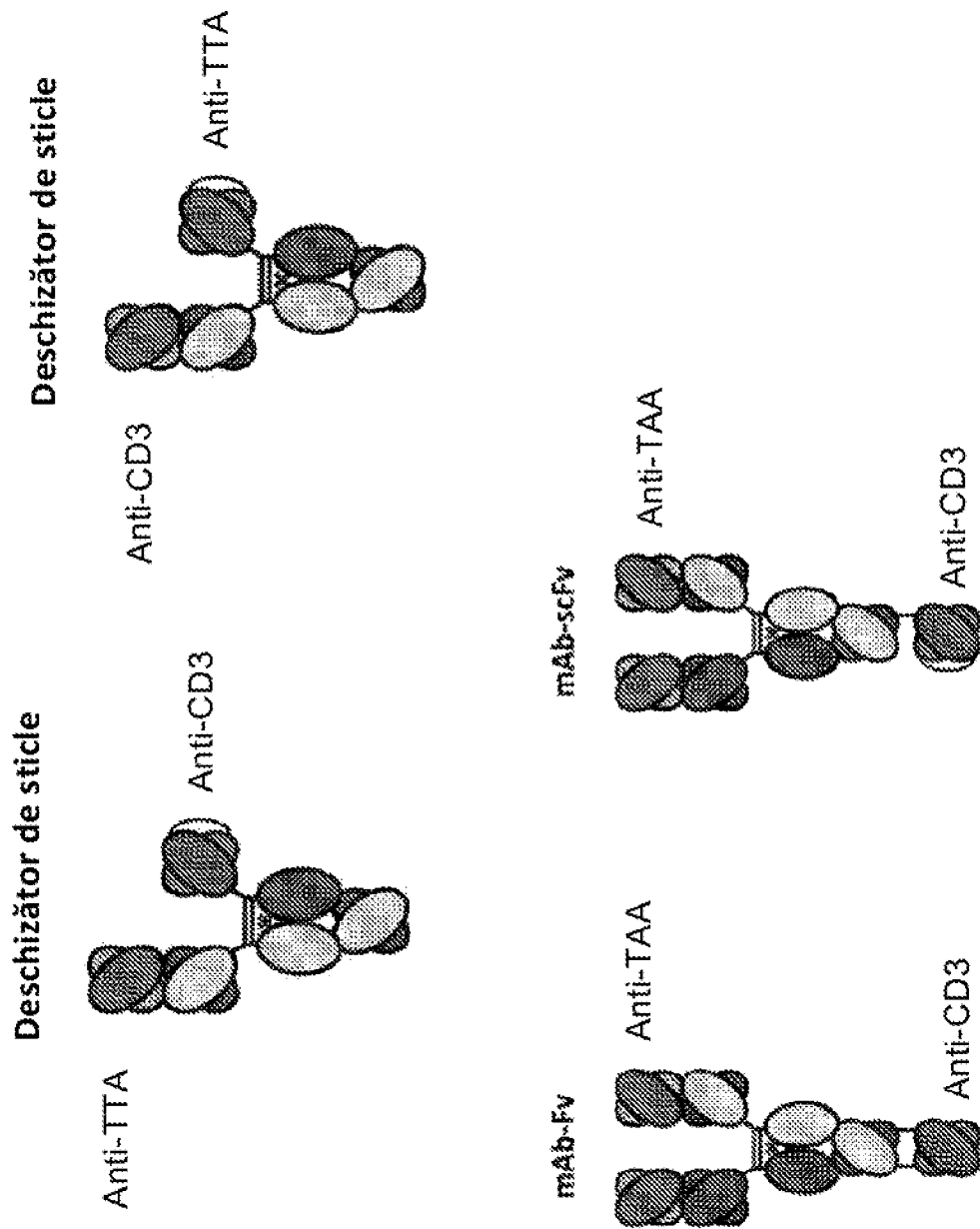


Figura 1B

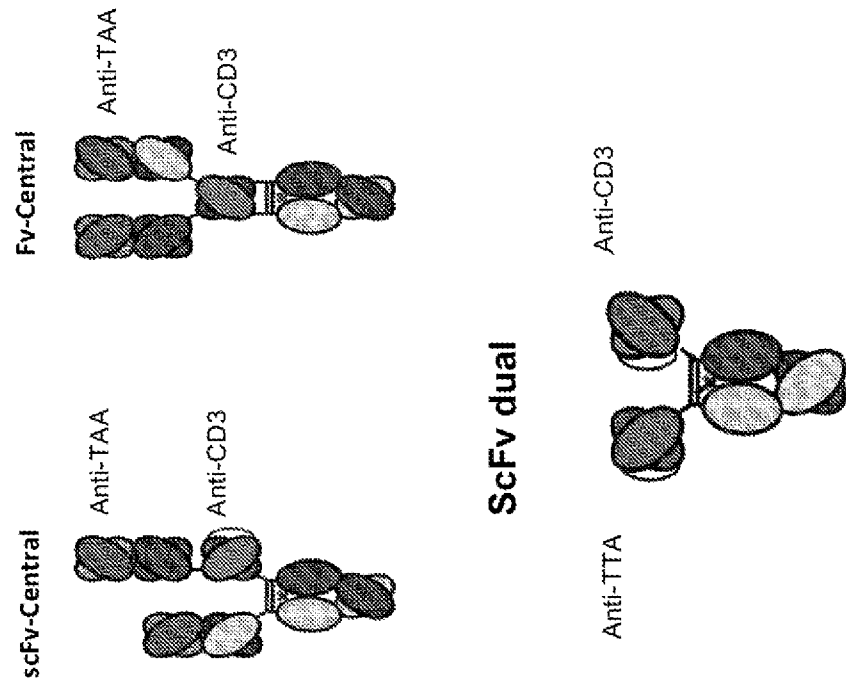
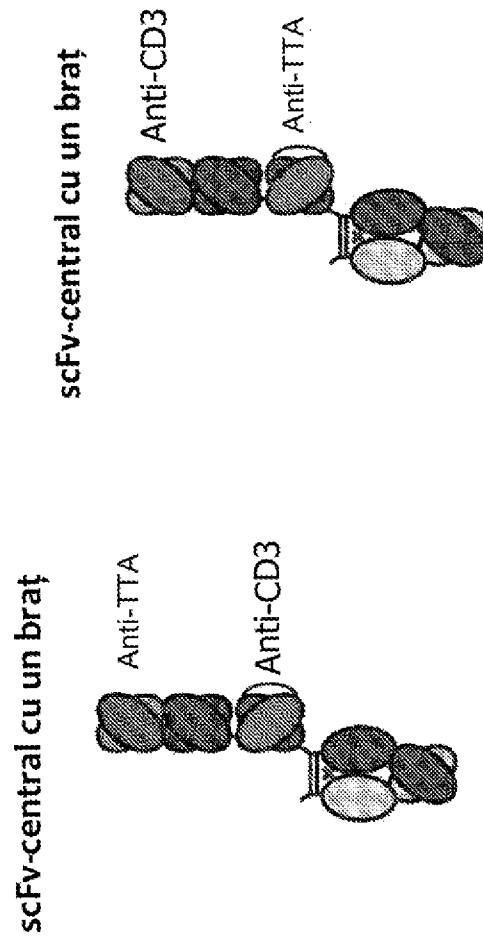


Figura 1C



High CD3: Anti-CD3_H1.30_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNTATYYADSVKGRFISRDDS KNTLY LQMINSIRAEDTAVYYCVIRHGFEDSYVSWEAYWGQGTLTVVSS	1
vHCDR1	TYAMN	2
vHCDR2	RIRSKYNNTATYYADSVKG	3
vHCDR3	HGNFGDSWSWEAY	4
Domeniu ușor variabil (vl)	QAWTQEPSLTSPGGGTVLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGIGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPE DEADYYCALWYSNHWWVFEGGGTKLTVL	5
vLCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	6
vLCDR2	GTNKRAP	7
vLCDR3	ALWYSNHWW	8
scaffold include linker incărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNTATYYADSVKGRFISRDDS KNTLY LQMINSIRAEDTAVYYCVIRHGFEDSYVSWEAYWGQGTLTVVSSGKPGSGKPGSGGKPGSQAVVTFEPLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGIGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYSNHWW VFEGGGTKLTVL	9

High-Int #1 CD3: Anti-CD3J-11.32_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIHSKANNNYATYYADSVKGGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLR AEDTAVYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	10
vHCDR1	TYAMN	11
vHCDR2	RIRSKANNYATYYADSVKG	12
vHCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	13
Domeniu ușor variabil (vl)	QAWVTQPSLTVPSPGGTIVLTTCGSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGUGGTINKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLV L	14
vLCDR1	GSSTIGAVTTSNYAN	15
vLCDR2	GTNKRAP	16
vLCDR3	ALWYSNHHW	17
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIHSKANNNYATYYADSVKGGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLR AEDTAVYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGT VTETCGSSTIGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGUGGTINKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHW VFGGGTKLV L	18

Figura 4

High-Int #2 CD3: Anti-CD3_H1.89_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWROAPGKGLEWVGRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY IQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGEYVSWFAYWGQGLTVTVSS	19
vhCDR1	TYAMN	20
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVK	21
vhCDR3	HGNFGEYVSWFAY	22
Domeniu ușor variabil (vl)	QAVVTQEPSTLVSPGGTIVLTGSSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTLTVL	23
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	24
vlCDR2	GTNKRAP	25
vlCDR3	ALWYSNHWV	26
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWROAPGKGLEWVGRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY IQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLVSPGGT VLTGSSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYSNHW VFGGGTLTVL	27

Figura 5

High-Int #3 CD3: Anti-CD3_H1.90_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFSGDPYVSWEFAYWGQGTLLTVSS	28
vhCDR1	TYAMN	29
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVK	30
vhCDR3	HGNFSGDPYVSWEFAY	31
Domeniu ușor variabil (vl)	QAVVTQEPSTLVSPGGTIVLTGSSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNIHWVFGGGKLTVL	32
vlCDR1	GSSSTGAVTTSNYAN	33
vlCDR2	GTNKRAP	34
vlCDR3	ALWYSNIHWV	35
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFSGDPYVSWEFAYWGQGTLLTVSSGKPKSGKPKSGKPKSGKPKSQAVVTQEPSTLVSPGGT VLTGSSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNIHW VFGGGKLTVL	36

Figura 6

CD3 intermediar: Anti-CD3_H1.33_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFSDSYVSWFDYWGGGTLTVSS	37
vhCDR1	TYAMN	38
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVK	39
vhCDR3	HGNFSDSYVSWFDY	40
Domeniu ușor variabil (vl)	QAVVTQEPSTLVSPGGTIVLTGGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNIHWVFGGGTLTVL	41
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	42
vlCDR2	GTNKRAP	43
vlCDR3	ALWYSNIHWV	44
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFSDSYVSWFDYWGGGTLTVTSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLVSPGGT VLTGGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGTNKRAPGVPARFSGLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNIHW VFGGGTLTVL	45

Low CD3: Anti-CD3_H1.31_L1.47

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniul greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSS	46
vhCDR1	TYAMS	47
vhCDR2	RIRSKYNNVATYYADSVKGG	48
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	49
Domeniul ușor variabil (vl)	QAWVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSITGAVTTSNYANWVQOKPGKSPRGLIGGNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNIHWVFGGGTKLTVL	50
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	51
vlCDR2	GTNKRAP	52
vlCDR3	ALWYSNIHWV	53
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNVATYYADSVKGRFTISRDSDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSDQAVTQEPSLTVSPGGTV TLTCGSSITGAVTTSNYANWVQOKPGKSPRGLIGGNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYSNIHWV FGGGTKLTVL	54

Figura 8

High CD38: OKT10_H1.77_L1.24

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSITINVAISVKGRTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVVYCARYGNWEPYWGQGTITVSS	55
vHCDR1	YSWMN	56
vHCDR2	FINPOSSITINVAISVKG	57
vHCDR3	YGNWFPY	58
Domeniu ușor variabil (vl)	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCAASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALINSAFYSRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK	59
vLCDR1	RASQNVDTWVA	60
vLCDR2	SASYRYS	61
vLCDR3	QQYDSYPLT	62
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSITINVAISVKGRTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVVYCARYGNWEPYWGQGTITVSSGGKPGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAFYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK NVDYWVAWYQQKPGQSPKALINSAFYSRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAFYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK	63

CD38 intermediate: OKT10^{low}HL1.24⁺

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIFSWMNNWVRQAPEGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRTISRDN SKNTLYLQ MNSLR AEDTAVYCYARYGNWFPYWGGGTILVTVS	64
vHCDR1	RSWVMN	65
vHCDR2	EINPDSSSTINYATSVKG	66
vHCDR3	YGNWFPY	67
Domeniu ușor variabil (vl)	DIVMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASONVDTWAWYQQKPGQSPKALINSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDIA TYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK	68
vICDR1	RASQNVDTWVA	69
vICDR2	SASYRYS	70
vICDR3	QQQSYPLT	71
sCfv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIFSWMNNWVRQAPEGKLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRTISRDN SKNTLYLQ MNSLR AEDTAVYCYARYGNWFPYWGGGTILVTVSQGKPGSKPKGSGKEGSDIVMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQ NVDTWAWYQQKPGQSPKALINSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDIAFYCCQYDSYPLTFGGGTKLEIK	72

Low CD38: OKT10_HILL

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGFD FSRSWMN WVRQAPGKGLEWVSEINPDSS TIN YATSVKGRFTISRDN SKNT LYLQ MNSLRAEDTAVYCYARYGNWFPYWGQGLTVTVSS	73
vhCDR1	RSWMN	74
vhCDR2	ENPDSS TIN YATSVKG	75
vhCDR3	YGNWFPY	76
Domeniu ușor variabil (vl)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGFD FSRSWMN WVRQAPGKGLEWVSEINPDSS TIN YATSVKGRFTISRDN SKNT LYLQ MNSLRAEDTAVYCYARYGNWFPYWGQGLTVTVSS	77
vlCDR1	RASQNVDTNVA	78
vlCDR2	SASVYS	79
vlCDR3	QQYDSYPLT	80
scFv (care include linker încărcat)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGFD FSRSWMN WVRQAPGKGLEWVSEINPDSS TIN YATSVKGRFTISRDN SKNT LYLQ MNSLRAEDTAVYCYARYGNWFPYWGQGLTVTVSSGKPGSGSGKPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGFD FSRSWMN WVRQAPGKGLEWVSEINPDSS TIN YATSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYCYARYGNWFPYWGQGLTVTVSS	81

Figura 11

XENP13531XENP13551 HC-Fab SEQ ID NO: 82

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMINWROAPGKGLEWVSEINPQSETINYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPYWG
 CQGLTVYSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVALQSSGLYSLSVTVSPSSLTGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVAVDVKHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVETVLEHQDWLNGKEYCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCDVSGGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

XENP13551 HC-scFv SEQ ID NO: 83

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNNWROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
 YVSWFAYWGQGLTVYSSGKPGSGKPGSQAVVTFEPSLTVSPGGTVTLTCGSSYTGAVTTSNVANWVQKPKGKSPRGLIGGTTNKRAPGVPAFESGSLI
 GGKAAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGLTLTVLEPKSSDKTHTCCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVAVDVKHEDPEVKFNWYDGVGV
 HNAKTKPREEQVNSTYRVWSVLTIVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13551 LC SEQ ID NO: 84

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVVDTWAVVYQKPKPGSPKALYSASRYSGVDPDIFTGSGSGTDFTLTSSIQPEDFATYFCQQYDSVPLTFGGGTKLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 12

XENP13243_HC-Fab_SEQ_ID_NO: 85

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSRWMMVROAPGKLEWVSEINPDSTINVATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFYVW
 GGGLTVTVSSASTKGPVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
 CDKTHITCPPCAPPVAGPSVFLPPPKPDTLMSRTPETVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHIVAKTKPREEEYNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPAEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQENINNYKTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

XENP13243_HC-scFv_SEQ_ID_NO: 86

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNIVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRFHGNFGDS
 YYSWFAYWGGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTTSNVANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAFSGSL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHITCPPCAPPVAGPSVFLPPPKPDTLMSRTPETVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENINNYT
 TTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13243_LC_SEQ_ID_NO: 87

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALYASVRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTVA
 APSVFFPPSDIQLKSGTASVVCCLNNFPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 13

XENP14702 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 1 (Anti-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1.77)) SEQ ID NO: 88

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWAMINWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWFPYWG
QGTLLTVYSSASTKGPSPVFP LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVQLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKSC
DKTHCTPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APAEKISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCTGVSGFYPSPDIAVEWESDGPENNVKTTTPPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVAMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

XENP14702 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 2 (Anti-CD3 scFv-Fc (ctCD3 H1.31.1.1.47)) SEQ ID NO: 89

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNINATYVADS VKGRFTISRDSDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNFQDSY
VSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTOEPSLTVSPGGTVTLTGGSTGAVTTSNVAWVQQKPGKPRGLIGGINKRAPGVFAPRSGSLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTT
PPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

XENP14702 Anti-CD38 x Anti-CD3 Lant Usor Fab-scFv-Fc (Anti-CD38 (OKT10 L.1.2.4H ID SECV NO: 90

DIVMTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTPISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIKRTVA
APSVFIFFPPSDEQLKSGTASVWCLEINFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 14

XENP15426 Anti-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24, CD38high) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47, CD3med) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: 91)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPQSTINATSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPYVW
 GQGTLITVSSASTKGPVVERLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYPEPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHRKPSDTKVDKKEPEK
 SCDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVHEDPCKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEKCKVSNKA
 LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFPSDIAVEWESDGGQPEKNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCVSMHEALHNHY
 TQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: 92)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNTATYVADSVKGRFTISRDSDSKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNEGD
 SWSWFDYWGGTLITVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAWVTQEPSELTVSPGGTVTLICGSSTGAVTTTSNYANWVQQKPGKSPRGELGGTNKRAPGVPARFSGS
 LLGGKAALTISGAQPEDEADYVYCALWYSNHWYFEGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVHEDPCKVFNWVVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEVKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFPSDIAVEWESKNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 93)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALISASRYSGVPDRFTGSGGSDFTLTSSLPQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKHWAACEVTIHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 15

XENP14701 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 1 (Anti-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1)) (SEQ ID NO: 94)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSRWMMVROAPGKLEWSEINPDSSITINATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

XENP14701 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 2 (Anti-CD3 scFv-Fc (ctCD3 H1.31.1.1.47)) (SEQ ID NO: 95)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMSWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNTATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
VSWFAYWGGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAQAVTQEPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTTSNYANWVQKPGKSPRGIGGTNKRAPGVPAIFSGSLIG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSPGK

XENP14701 Anti-CD38 x Anti-CD3 Lant Usor Fab-scFv-Fc (Anti-CD38 (OKT1.0 LD) (SEQ ID NO: 96)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTHITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALYISARYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLSLOPEDFATYFCQQQDSYPLIFGGGTLKIKRTVA
APSVFIPTPSDEQLKSGTASVVCLLINFPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 16

XENP14703 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 1 (Anti-CD38 Fab-Fc [OKT10 H1]) (SEQ ID NO: 97)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSRWMMVROAPGKLEWSEINPDSSITNYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARVGNWFPYV
 GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPPSSSLGTQITTCNVNHHKPSDTKVDKKVEPKS
 CDKTHCTCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGVFSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

XENP14703 Anti-CD38 x Anti-CD3 Fab-scFv-Fc Lant Greu 2 (Anti-CD3 scFv-Fc [aCD3 H 1.31 L1.47]) (SEQ ID NO: 98)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDSY
 VSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVLTTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLGGTMRKRAPGVPARFSGSLIG
 GKAAITISGAQPEDEADYVYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKHTCTCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKTY
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14703 Anti-CD38 x Anti-CD3 Lant Usor Fab-scFv-Fc (Anti-CD38 [OKT10 L1.53]) (SEQ ID NO: 99)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASONVDITNAVWYQQKPGQSKALIVYASVKSGVDRFISGSGGDTFTLTISSLOPEDFATVFCQQQDSYPLTFGGGTGLEIKRTVA
 APSVFIFPPSEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSIYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 17

XENP13243 Anti-CD38 (OKT10 „H1L1) x Anti-CDS (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc**HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: 100)**

EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSRSIMWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCYRQGNWFPYVW
 GQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVPVSSSLGTLQTYCNVNHKPSDTKVDKKEVEPK
 SCDKTHICTPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVVEVHNAKIKPREEEVNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSPDIWESDGGQENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: 101)

EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISSKYNVATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCYRQGNFEGDS
YVSWFAVWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTQEPSELTVPSPGGTVTLTCSSTIGAVTISNYANWVQOKPGKSPRGLIGGINKRARGVPAFSSSL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHWYFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHCTPCPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTRPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGPSPDIWESGQENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 102)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASRYSGVPDRFTGSGSGDTFTLTSSSQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALGSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKWYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 18

XENP18967 Anti-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24) x Anti-CD3 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scfv

HC 1 (SEQ ID NO: 103)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVROAPGKGLFWYSEINPOSSITINATSYKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFEPYWG
QGTLTVYSS/ASTKGPSVPPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTPPAVLOSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSDTKYDKKVEPKS
CDKTHTCPCPAPPVAGPSVLEPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 104)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWWROAPGKGLFWVGRIRSKANNATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
YYSWFAYWGGTLTVYSS/GKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTIGAVTTSNANWYQKPGKSPRGLIGITNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGGTRKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVLEPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREQIMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 105)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQNVDTWVAWYQQKPGQPKALYASRYSGVPDIRFTGGSGGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSLSHTLTKADYEKKHVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 19

XENP18971 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD5 (SP34_H1.32_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 106)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDTSRSMWVWVROAPGKGLFWVSEINPDSSITNYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPYW
 GHC 1 (SEQ 'ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHCPCPAPPVAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVKKHEDPEVKNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 107)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLFWVGRIRSKANNYATYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAVWGQGTITVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSTVSPGGTVTITCGSSSTGAVTISNYANWVOOKPGKSPRGIGGINRAEGVPAFSSS
 LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHWYFFGGGTLTVL/EPKSSDKTHCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVKKHEDPEVKNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGGQPENNY
 KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 108)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASVRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLIFGGGKLEK/RTV
 AAPSVEIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 20

XENP18969 Anti-CD38 (OKT10_H1L1,24) x Anti-CD3 (SP34_H1.33 „L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 109)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSESWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSITNYATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARVGNWEPYVW
 GQGTLVTVSS/ASTKGPSVPEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHRKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDTHLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKENWYVDGVVEVHNATKPREEEVNSTYRWVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPSDIAVEWESDGGQENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWIEGQDVFSCSVMHIALHNHYT
 QKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 110)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGRRSKVNNYATYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVPRHGNEGDS
YVSWEDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPSSEKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTLCGSSTGAVTISNYANWVQCKPGKSPRGHGGINKRAPGVPARFSGS
 LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDTHLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKENWYVDGV
 EVHNATKPREEQYNSTYRWVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHIALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 111)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCEASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIN⁵ASYRYSGVPPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEK/RTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 21

XENP18970 Anti-CD38 (OKT10_H1L1.24) x Anti-CD3 (SP34... H1.31.J.1.47) mAb-

HC 1 (SEQ ID NO: 112)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSESWMNWROAPGKGLEWVSEINPDSSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPPYW
 GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWITVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPK
 SCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVGEVHNAKTKPREEEVNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFVPDIWVESDGGQENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 113)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMSWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGDSY
 VSWFAYWGQGLTVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTGEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQDKPGKSPRGLIGGINKRAGVPARESGSL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHWYFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHCTPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 114)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTHCTRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALYASRYSGVPRDFTGSGSGTDFTLTISIQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIK/RTV
 AAPSVEIPPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREARVQWVKVDNALSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 22

XENP18972 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CDS (SP34_H1.33_1.1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 115)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFDSFSWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINVAISVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCYRNGWEPYVW
 GGGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKVEPK
 SCDKTHCTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVGEVHNATKPREEEVNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
 PAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSVMHREALHNHHT
 QKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 116)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKYNNYATYADSVKGRFTISRDSKNTLYIQMNSLRAEDTAVVYCYRNGWEGDS
 YVSWFEDYWGQGTLVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTISNYANWVQKPGKSPRGIKGINKRAFGVPAFSGS
 LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHCTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGV
 EVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHREALHNHHTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 117)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCEASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALINYSAPYSGVPDRFTGGSGTDFLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLITFGGGTKLEIK/RTV
 AAPSFIFFPPSDEQLKSGTASVVCILLNNFYPRKAVQWKVDNALSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLSKADYEKHKYVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 23

XENP18973 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD5 (SP34_H1.31_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 118)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSRSWMHWVROAPGKGLEWV⁴HEINPDSS¹INVATSVKGRFTISRD²NSKNTLYIQMNSIRAE³DTAVYYCARYGNWFFPYW
 GG⁴TLTVSS/ASTKGPVSFPLAPSSKSTSGGTAA⁵LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGIYSLSSVWTPVSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDK⁶VEPK
 SCDKTH⁷CPPCAPPVAGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV⁸KHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVSVLT⁹VLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVS¹⁰GFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKITPPVLDSDG¹¹SFFLYSKLTVDKSRWLEQGDV¹²FSCSVMH¹³EA¹⁴LHNHYT
 QKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 119)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSTYAMSWVROAPGKGLEWVGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISR²DSKNTLYEQMNSIRAE³DTAVYYCVRHGFNEDSY
 VSWFAVWGQGLTVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/OAVVTCEPSLT⁵VSPGTVTLTCSSTGAVITSNYANWVQOKPGKSPRGLIGG⁶ITNKRARGV/PARESGSL
 GGKAA⁷LTSGAQPEDEADYVCA⁸LWYSNHWYFGGGTKLTVL/EPKSSDKTH⁹CTCPPCAPPVAGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV¹⁰KHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNATKPREEQYNSTYRVSVLT¹¹VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV¹²KLCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPVLDSDG¹³SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV¹⁴FS¹⁵CSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 120)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTTTCRA²SDNYDTNVAWVQKPGQSPKALIVS³AVRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS⁴SLQPEDFATYFCQQYDSYPLIFGGG⁵TKLEIK/RTV
 AAPSVFIPPPSDEQLKSGTASV⁶VCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS⁷YSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 24

XENP15055 Anti-CD38 (OKT10_H1L1, CD38low) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47, CD3med) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: 121)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDERSWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDAKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWFPYVW
GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHRPSDTKVDKKVEPK
SCKKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVNHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTRPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKA
LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNVKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHY
TQKSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: 122)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNVFGD
SYVSWFDYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGDAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVNHEDPEVKFNWVVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVYKLTCLVKGFYPSDIAVEWESKGGQPENNV
YKTTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 123)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQKPGQSPKALIVSASVRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTSSLPEDFATYFCQQVDSVPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 25

XENP13544 Anti-CD38 (OKT10_H1L1, CD38low) x Anti-CD3 (H1.79_L1.48) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: 124)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMWVRQAPGKGLWVSEINPDSTINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFFPYW
 GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYEPKPTVSWNSGALTSGVHTEPAPVLOSSLGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNWHKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKPREEEYNASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKA
 LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNVKTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGGDFVFCVVMHEALHNHY
 TQKSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: 125)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNVATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
 YVSWFAYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVITQEPSELTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNVANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL
 LGGKAALTISGAQPEDEADYWCALWYSNHWVFGCGTKLTVLEPKSSDKTHITCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVDVKHEDPEVKFNWVVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVVMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 126)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQNDTNVAWYQKPGKGPALKIVSRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTSSLPQEDFATYFCQYQDSYPLTFGGGTGLEKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKHVAACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP13694 Anti-CD38 (OKT10 H1.77 L1.24, CD38high) x Anti-CD3 (H1.79 L1.48) Fab-scFv-Fc

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVSWMINVVRQAPGKGLEWVSEINPQSSITNNYATSVKGRFTIERDINSKNTLVLMQINSIRAE^{DT}AVVYCARIGNWFPYV
GQGTLVTVSSASTKGPSVF^{LT}LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLGSVTPVSS^{LG}TQTPICNVNHKPS^{DT}KVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV^{HK}HPEDREV^KFNWVDGVEVHNAKTKPREEY^{NS}TYR^{VS}SVLT^{LV}LHQDWLNGKEYKCKV^{SN}KA
LPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSR^{EM}TKNQVSLTCDVSGPGYPSDIAVEWESDGGQNPNNYK^{TP}TPPVLDSDGSF^{FL}YSKLT^{LV}DKSRWEQ^QGVDFCSVMHEALHNHY
TQSLSLSPGK

EVOLVESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTIYWAWVRQAPGKQLIEWGRIIRSKYNNIATYVADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMSIARAEDTAVVYCVRIHGWGFGDS
YVSWFAYWGQGLTVTSNGKPGSGKPGSGKPGSQAVVATQEPSLTIVSPGGTVITLCGSSGTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGILGGTGNKRAPGVPARFSGSL
LGKKAALTISGAQPEDEADYYCALWYNSNHWVFGGTLTVLEFKSSDKTHTCPAPPVAGPSVLEFPKPKDITLMISRTPEVTCVAVDVVKHEDPEVKFNWVVDGVE
VHNARTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQAVYTLPPSRQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESKGCGPENNY
KTHPTTLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSISPGK

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQKQKGPQKALYSASRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTEGGGKLEIKRV
AATPSVFIPEPDSQELKSGTASVYCLNNFIREAKYQWKVDNALQSGNSQSEVTEQDSKDSTYSLSISLTILSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSENIRGEC

> sp| P07766|CD3E_UMANĂ Lanț epsilon al glicoproteinei CD3 de suprafață a celulelor T

MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGN EEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQ
HNDKNIGGDEDDKNIGSDEDLHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCE
NCMEMDVMSVATIVVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERP
PPVPNPDYEPIRKGQRQLYSGLNQRR

Figura 28

Secvența CD38 umană, "/" indică joncțiunea cu domeniul extracelular (ECD)

(SEQ ID NO: 131)

MANCEFSVPVSGDKPCCRLSRRACLGLVSIILVVLAVV/VPRWRQQWSGPGTTKREP
 ETVLARC VKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCN
 KILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDRKDC
 SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA
 WVIHGGREDSDLCQDPTIKELESISKRNIOFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

Domeniul ECD (SEQ ID NO: 132)

VPRWRQQWSGPGTTKREPETVLARC VKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPC
 NKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDRKDC
 SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA
 WVIHGGREDSDLCQDPTIKELESISKRNIOFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

Figura 29A

Monomer 1	Monomer 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

Figura 29B

Monomer 1	Monomer 2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

Figura 29C

Monomer 1	Monomer 2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

Figura 29D

Monomer 1	Monomer 2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

Figura 29E

Monomer 1	Monomer 2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

Figura 30 variante de pl

<u>Variantă de regiune</u>	<u>Substituii</u>
pl_IZO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pl_{-}_izosteric_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pl_{-}_izosteric_B	N208D Q295E Q418E N421D
pl_IZO(+ RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pl_izo(+)	Q196K I199T N276K
pl_{+}_izosteric_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pl_{+}_izosteric_B	E269Q E272Q E283Q
pl_{+}_izosteric_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pl_{+}_izosteric_E269Q/E272Q	E269Q E283Q
pl_{+}_izosteric_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pl_{+}_izosteric_E269Q	E269Q

Figura 31 Variante de

Variantă	Varianta(ele), cont.
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	S267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

Figura 32

monomer scFv (+)	monomer Fab (-)
Heterodimer Variante de pl S364K/E357Q	Heterodimerizare Variante de pl L368D/K370S
Linker scFv încărcat opțional care include, dar fără să se limiteze la, (GKPGS) ₄	Substituții de pl izosterice N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S pentru FcRn	± 428L/434S pentru FcRn
scFv de anti-CD3	Secvențe Fv pentru anti-CD38

monomer de scFv	monomer de Fab
Heterodimer Variante de pl S364K/E357Q	Heterodimerizare Variante de pl L368D/K370S
Linker scFv încărcat opțional care include, dar fără să se limiteze la, (GKPGS) ₄	substituții de pl I199T IM203D K274Q R355Q Q419E K447del
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S pentru FcRn (opțional)	± 428L/434S pentru FcRn (opțional)
scFv de anti-CD3	scFv de anti-CD38

Figura 33A

Linkeri scFv încărcăți pozitiv

Denumire	Secvență	Lungime	Încărcare	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGGS	15	0	133
Conector Whitlow	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	134
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	135
+B	GKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	136
+C	GGKSGGKSGGKGS	15	+3	137
+D	GGGKSGGKSGGKGS	15	+3	138
+E	GKKGSGKKGSGKGS	15	+6	139
+F	GGGKSGGKSGKGGGS	15	+3	140
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	141
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	142
+I	GKKGSGKKGSGKKGSGKGS	20	+8	143

Linkeri scFv încărcăți negativ

Denumire	Secvență	Lungime	Încărcare	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGSGGGGS	20	0	144
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	145
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	146
-C	GGEGSGEGSGEGGS	15	-3	147
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	148
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	149
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	150
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	151

Figura 33B

Link-uri scFv

GGGGSGGGSGGGGS	(SEQ ID NO: 152)
GGGGSGGGSGGGSGGGGS	(SEQ ID NO: 153)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	(SEQ ID NO: 154)
PRGASKSGSASQTGSAPGS	(SEQ ID NO: 155)
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	(SEQ ID NO: 156)
GTSGLSGSGSGSGSGGGG	(SEQ ID NO: 157)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(SEQ ID NO: 158)

Figura 34

XENP	Heterodimer - Varianta asimetrică, lanțul 1	Heterodimer - Varianta asimetrică, lanțul 2	Randament de heterodimer (%)	CH3 Tm (°C)
12757	nici	nici	52.7	83.1
12758	L368D/K370S	S364K	94.4	76.6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90.2	77.2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95.2	77.5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85.6	80.6
12496	L368E/K370S	S364K	91.5	n.d.
12511	K370S	S364K	59.9	n.d.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59.5	n.d.
12841	K370S	S364K/E357Q	90.4	n.d.
12894	L368E/K370S	S364K	41.0	n.d.
12895	K370S	S364K	49.3	n.d.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73.9	n.d.
12901	K370S	S364K/E357Q	87.9	n.d.

Figura 35

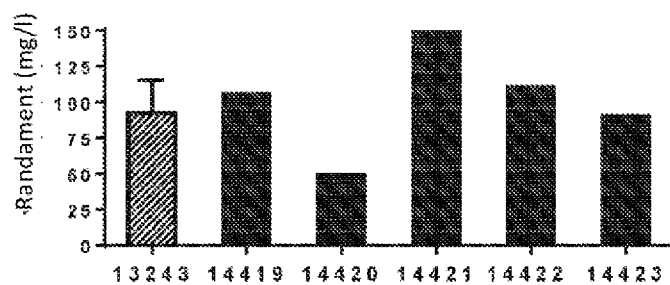


Figura 36

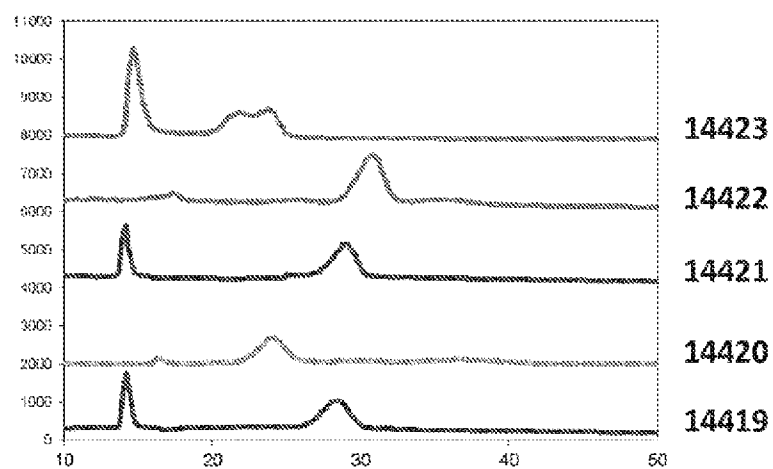


Figura 37

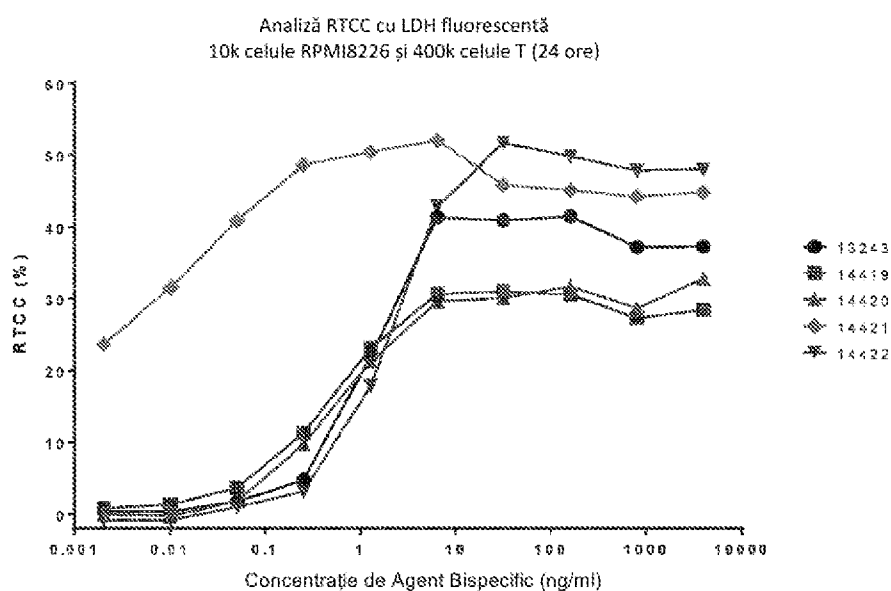
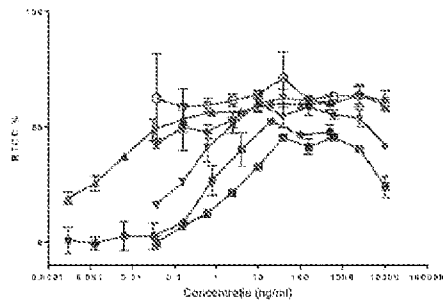
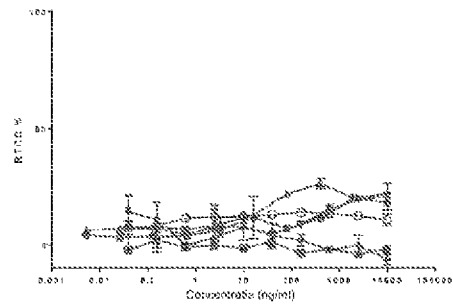


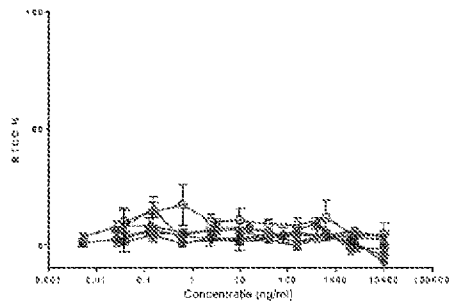
Figura 38



- * XENP15243 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP13551 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP15423 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv cu un braț
- * XENP15432 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control cu un braț
- * XENP15435 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv
- * XENP15436 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control



- * XENP15058 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP15426 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP15428 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv cu un braț
- * XENP15431 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control cu un braț
- * XENP15434 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv
- * XENP15437 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control



- * XENP147D1 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP147D2 anti-CD38 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc
- * XENP15427 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv cu un braț
- * XENP15430 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control cu un braț
- * XENP15433 anti-CD38 x anti-CD3 mAb-scFv
- * XENP15436 anti-CD38 x anti-CD3 scFv control

Figura 39

XENP14419 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 159)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGTILTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMH~~EA~~LHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 160)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGTILTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV~~KL~~TLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 PPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH~~EA~~LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGG/ EVQLVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~W~~VRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
 NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
 VTLCGSSIGAVTISNYANWVQKPGKSPRGUGGINKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDFADYYCALWYS
 NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO: 161)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS~~GV~~PDRTFGSGSGTDFTLTSSLP
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 40

XENP14420 Anti-CD55 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-Fv

HC 1 (SEQ ID NO: 162)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGK~~GLEWVSEINPDSS~~TINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQ~~GLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKHTCTPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTF
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGS/ EVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STYAMN~~WVRQAPGK~~GLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMN
 SLRAEDTAVYYCVRH~~GNGFDSYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSS

HC 2 (SEQ. ID NO: 163)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGK~~GLEWVSEINPDSS~~TINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQ~~GLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTCTPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGS/ QAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTS~~NYANWVQQKPGKSPRGLIG~~TNKR~~APGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGKLTVL

LC (SEQ ID NO: 164)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ~~NVD~~TNVAWYQQKPGQSPKALIYS~~ASYRYS~~GVPRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
 EDFATYFC~~QYDSYPLT~~FGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 41

XENP14421 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) scFv-central

HC 1 (SEQ ID NO: 165)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSR~~~~SWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~~~FPY~~WGQGT~~LV~~TVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS~~SL~~GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNS~~TY~~RVVSVLT~~VL~~HQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEK~~TISKAK~~GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK~~TP~~
 PVLDS~~DG~~SFFLYSKLTVDKSRWEQGDV~~F~~SCSV~~M~~HEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 166)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSR~~~~SWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~~~FPY~~WGQGT~~LV~~TVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS~~SL~~GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
 ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STY~~~~AMN~~WVRQAPGKGLEWVGR~~IR~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~KN~~TLYL
 QMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GN~~F~~GD~~SYVSWFAYWGQGT~~LV~~TVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SL~~TVSP
 GGT~~VT~~LT~~CG~~SS~~T~~GAV~~TT~~SNYANWVQKPGKSPRGLIG~~GT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA~~L~~
~~WYS~~NHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT~~VL~~HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK~~TISKAK~~GQPREPQVY
 TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TP~~PVLDS~~DG~~SFFLYSKLTVDKSRWQCGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 167)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNV~~DT~~NVAWYQQKPGQSPKALIYS~~AS~~YRYS~~GV~~PD~~RF~~TSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QP
 EDFATYFCQ~~QY~~DSYPLT~~F~~GGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDS~~TY~~SLSS~~TL~~SLKADYEKKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 42

XENP14422 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) scFv-central cu un

HC 1 (SEQ ID NO: 168)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 YNSTYRVVSVLT~~VL~~HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK~~TISKAK~~GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
 DIAVEWESDGGQPENNYK~~TP~~PVLDS~~DG~~SFFLYSKLTVDKSRWEQGDV~~F~~SCSV~~M~~HEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 169)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSR~~~~SWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~~~FPY~~WGQGT~~LV~~TVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS~~SL~~GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
 ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STY~~~~AMN~~WVRQAPGKGLEWVGR~~IR~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~KN~~TLYL
 QMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GN~~F~~GD~~SYVSWFAYWGQGT~~LV~~TVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SL~~TVSP
 GGT~~VT~~LT~~CG~~SS~~T~~GAV~~TT~~SNYANWVQKPGKSPRGLIG~~GT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA~~L~~
~~WYS~~NHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT~~VL~~HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK~~TISKAK~~GQPREPQVY
 TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TP~~PVLDS~~DG~~SFFLYSKLTVDKSRWQCGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 170)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNV~~DT~~NVAWYQQKPGQSPKALIYS~~AS~~YRYS~~GV~~PD~~RF~~TSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QP
 EDFATYFCQ~~QY~~DSYPLT~~F~~GGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDS~~TY~~SLSS~~TL~~SLKADYEKKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 43

XENP14423 Anti-CD55 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) Fv-central

HC 1 (SEQ ID NO: 171)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGT LTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCGGGGSGGGGS/ EVQLV
 ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
 QMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LTVTVSS/ GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKITPPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ. ID NO: 172)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGT LTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGGS/ QAVV
 TQEPSTLSPGGT VTLTCGSSITGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE
 DEADYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVL/ GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKG
 QPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 173)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS GVPDRFTGSGSGTDFTLTSSLP
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 44

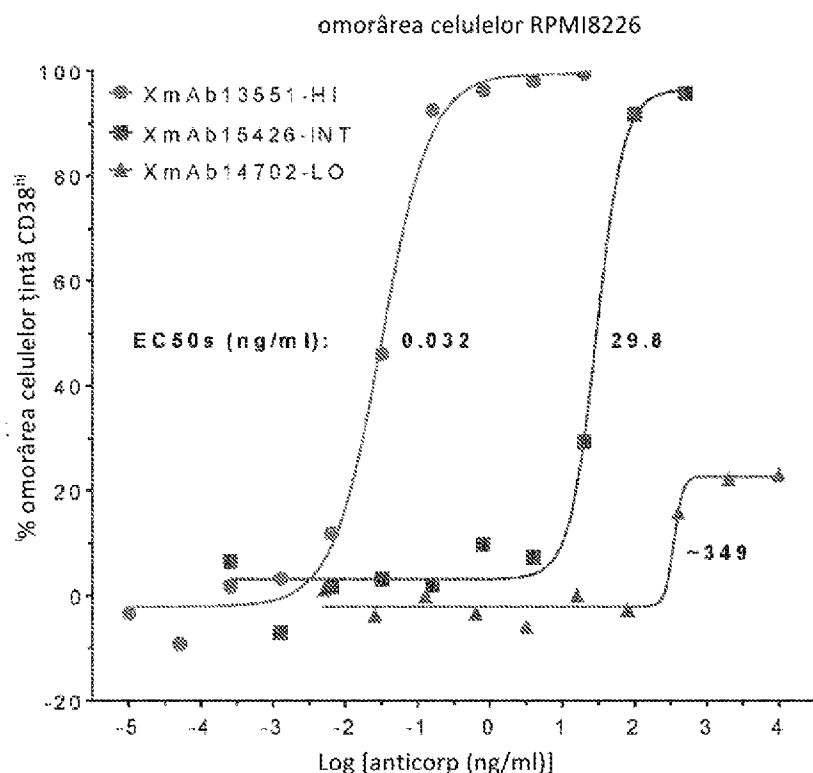


Figura 45

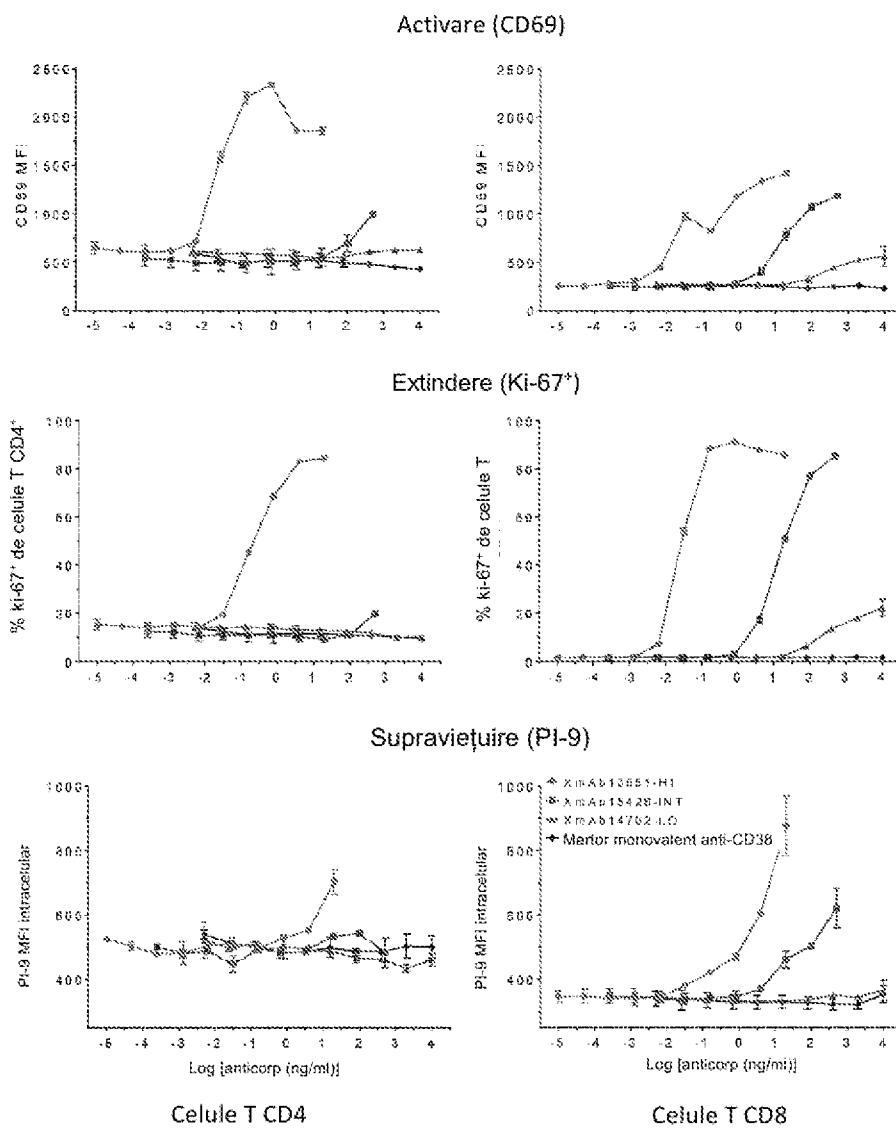


Figura 46

Conceptul studiului

- Șoareci NSG greșaji cu 5×10^6 celule RPMI8226TrS (mielom multiplu, care exprimă luciferază)
- Șoareci greșaji IP cu 10×10^6 PBMC umane în ziua 0
- Șoareci tratați IP +/- anticorpi bispecifici în Zilele 0 și 7
- Încălcătura tumorală evaluată prin imagistică bioluminiscentă (MS Lumina III)

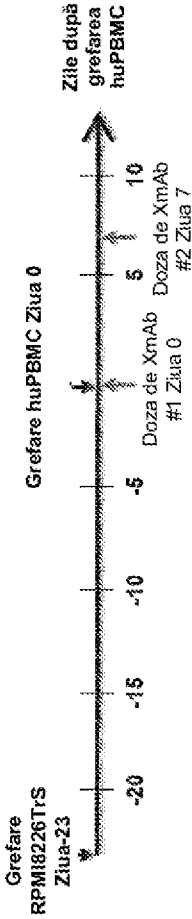


Figura 47

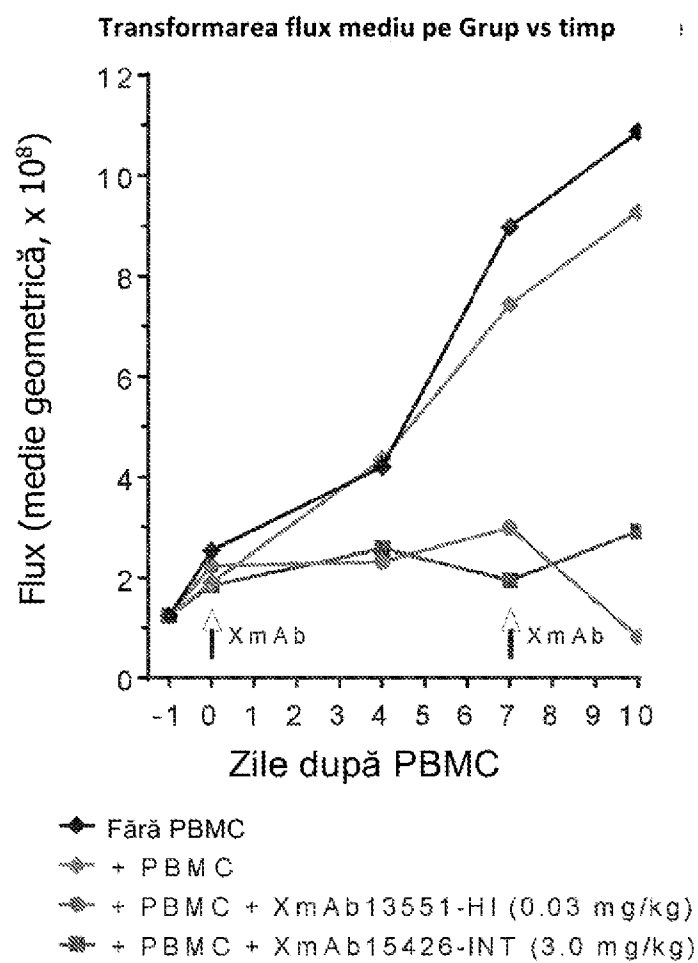
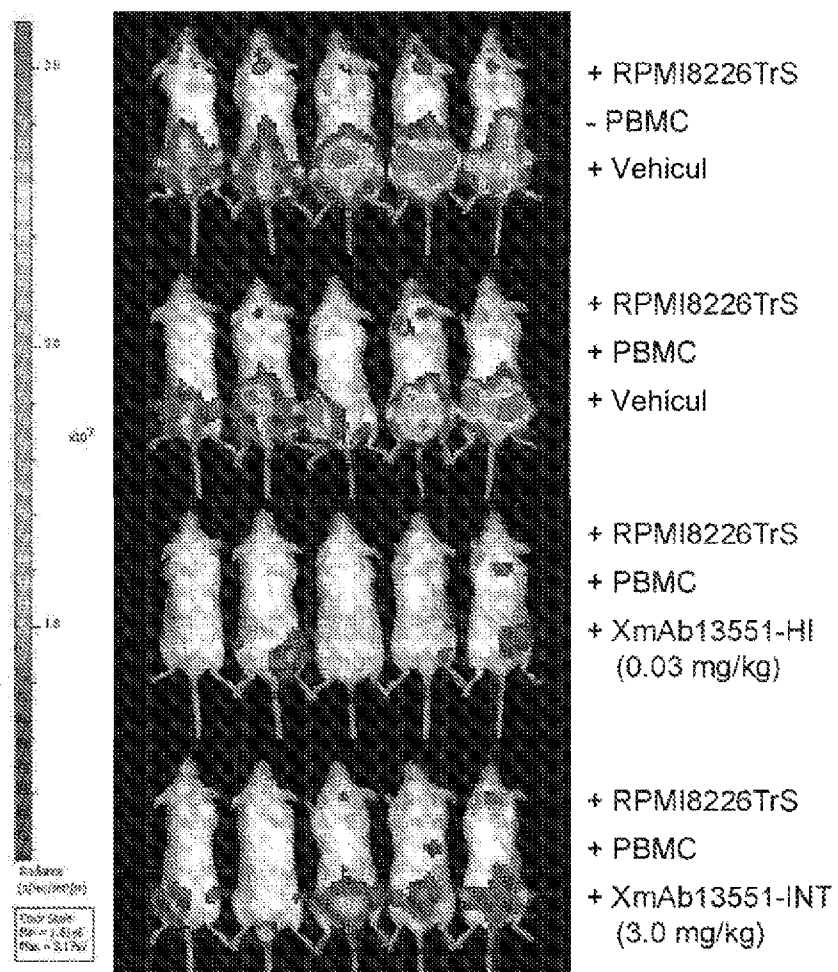


Figura 48

Imagini bioluminescente (ziua 10)

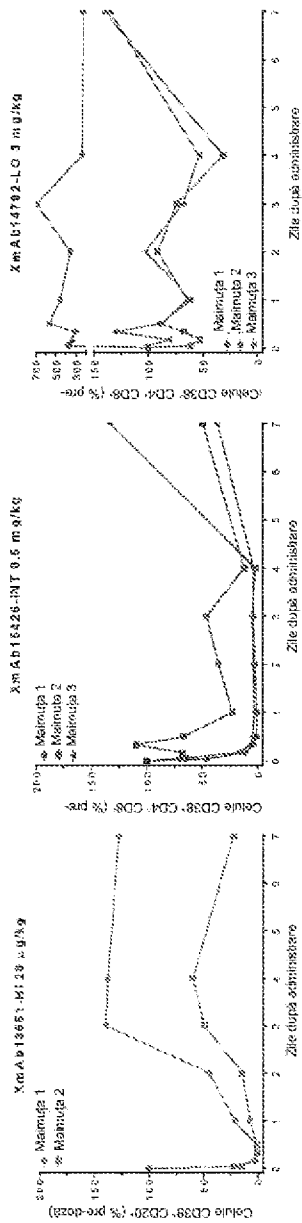


Figura 49

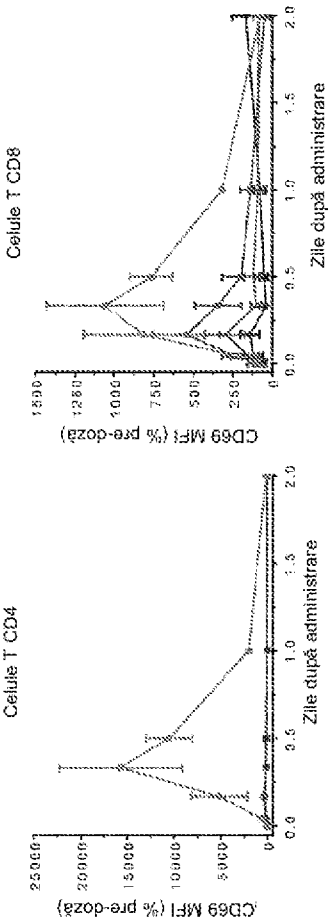
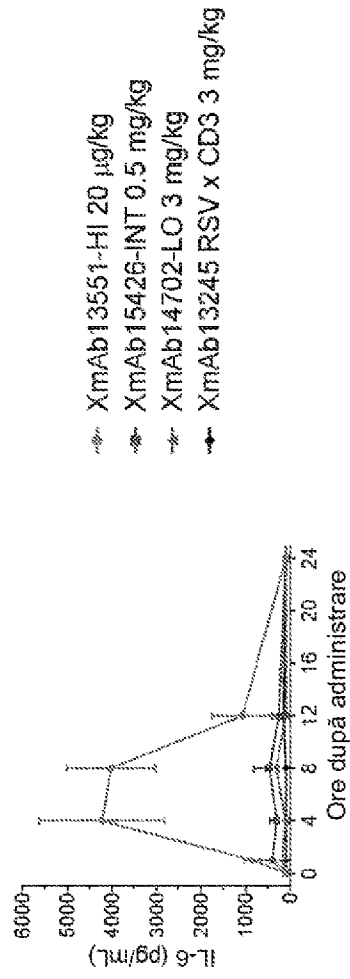


Figura 50

Figura 51



XENP15427 Anti-CD55 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 {H1.31_L1.47} mAb-scFv cu un brat

EPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVFVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEOGDVFSCEVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[illegible]

DIVMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFLTISISLP
EDFATYFCQYQDSYPLTFGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEIKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSENRGEC

XENP15428 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) mAb-scFv cu un brat

EPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEFVHNAKTKPREE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DAVEWEWSDGQPENNYKTPPVLDSGSGFLYSKLTVDKSRWEOGDVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[illegible]

DIVMTQSPSSLSASVGRDRVITTCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVPRFTGSGSGTDFTLTISLQPE
 EDFATYFCQQYDSYPLIFGGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFENRGE

Figura 54

XENP15429 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-scFv cu un brat

HC 1 (SEQ ID NO: 180)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 181)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRW~~MNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTIN~~YATSVKGRFTISR~~DN~~SKNT~~
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~FPYWGQGT~~LVTVSS~~/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGR~~IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR~~DD~~SKNTLYLQ~~M
NSLRAEDTAVYYCVR~~HGN~~F~~GDSYVSWFAY~~WGQGT~~LVTVSS~~GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
VTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIG~~GTNKR~~APGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEADYY~~CALW~~
~~NHW~~VFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO: 182)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYS~~ASYRYS~~GV~~PD~~RFTGSGSGTDFTLTSSIQP
EDFATYFC~~QQYDSYPLT~~FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 55

XENP15430 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.31_L1.47) scFv-central cu un brat

HC 1 (SEQ ID NO: 183)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 184)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRW~~MNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTIN~~YATSVKGRFTISR~~DN~~SKNT~~
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~FPYWGQGT~~LVTVSS~~/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STYAMS~~WVRQAPGKGLEWVGR~~IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR~~DD~~SKNTLYLQ~~
MNSLRAEDTAVYYCVR~~HGN~~F~~GDSYVSWFAY~~WGQGT~~LVTVSS~~GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPG
GTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGUG~~GTNKR~~APGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEADYY~~CALW~~
~~YSNHW~~VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 185)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYS~~ASYRYS~~GV~~PD~~RFTGSGSGTDFTLTSSIQP
EDFATYFC~~QQYDSYPLT~~FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 56

XENP15431 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) scFv-central cu un brat

HC 1 (SEQ ID NO: 186)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 187)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPG
GTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 188)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASARYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 57

XENP15432 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) scFv-central cu un brat

HC 1 (SEQ ID NO: 189)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 190)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRWMMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPG
GTVTLTCSGSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 191)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASARYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTSSIQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 58

XENP15433 Anti-CD38 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.31_L1.47) mAb-scFv**HC 1 (SEQ ID NO: 192)**

EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISR~~DNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV~~TVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK5CDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEK~~TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESD~~GQPENNYK~~TT~~P
 PVLDSDG~~SFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSV~~MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 193)

EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISR~~DNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV~~TVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK5CDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEK~~TISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTC~~LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TT~~
 PPVLDSDG~~SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV~~MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSEVQIVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR~~DDSKNTLYLQM
 NSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SLTVSPGGT
 VTLT~~CGSSTGAVTISNYANWVQKPKGKSPRGUGGTNKA~~PAGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYC~~ALWYS~~
 NHWYFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO: 194)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNV~~DTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASVRYSGVPDRFTGSGSGTDF~~LTIS~~S~~LQP
 EDFATYFCQQ~~QDSYPLT~~FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QE5VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP15434 Anti-CD55 (OKT10 H1L1) x Anti-CD3 (H1.33 L1.47) mAb-scFv

HC 1 (SEQ ID NO: 195)

EVQIVESGGGLVQPGGSLRISCSAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLFWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRRAEDTAVVYCARYGNWFPYWGGQTLTVSS/ASTKGPSVFPIAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTIKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCAPPVAG
PSVFLFPPPKPDKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTFP
PVLDSDDGSEFELYSLKTVDKSRWEOGDVFCSCVMHEALHNHYTOKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 196)

EVQIVESGGGLVQPGGSLRSCAASGFD~~FS~~RSWMNVVRQAPGKGLEWVSEIN~~PD~~SSTINYATSVKGRFTISRDN~~SKNT~~
LYLQMN~~SLRAED~~AVYYCARYG~~NW~~FPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTY:CNVNHKPSNTKV~~DKK~~VEPKSCDKTHTCTPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
N
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQM~~TKN~~QVKLTCLVKGYFSPDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV~~FS~~CSVMHEALINHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQIVESG
GGGLVQPGGSLRLS~~CAASG~~FTFSTYAMN~~NW~~VRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMN
NSLRAEDAVYYCVRH~~GN~~FGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLVSPGGT
VTLCGSSTGAVTISNYANWVQKPGKSPRGUGGTNKR~~AP~~GVPARFSGSLGGKAALTSGAQPEDEADYYCALWYS
NHWYVGGGGTKLTVL

LC {SEQ ID NO: 197}

DIIVMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVPRDFTGSGSGTDFLTISLQPE
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP15435 Anti-CD25 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) mAb-scFv

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRWMMNWVRQAPGKGLFWVSEINPDSSITINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRRAEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGLTVSS/ASTKGPVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSESLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKTFP
PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEOGDVFSCEVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[illegible]

DIIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPE
EDFATYFCQYQDSYPLTFGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPTVKSFNRGEC

Figura 61

XENP15436 Anti-CD55 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.31_L1.47) scFv-central

HC 1 (SEQ ID NO: 201)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~STIN~~YATSVKGRFTISR~~DNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQ~~GLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFS~~CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~

HC 2 (SEQ ID NO: 202)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~STIN~~YATSVKGRFTISR~~DNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNWFPYWGQ~~GLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~STYAMS~~WVRQAPGKGLEWVGRIR~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISR~~DDSKNTLYLQ
 MNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVS~~WFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SLTVSPG~~
 GTVTLT~~CGSSTGAVTTSN~~YANWVQOKPGKSPRGUG~~GTNKR~~APGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA~~LW~~
 YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS~~CSVMH~~
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 203)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ~~NVD~~TNVAWYQQKPGQSPKALIVSAS~~YRYS~~GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
 EDFATYFCQ~~QYDSYPLT~~FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 62

XENP15437 Anti-CDSS (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) scFv-central

HC 1 (SEQ ID NO: 204)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGT LTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFPYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTFP
 PVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 205)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLR AEDTAVYYCARYGNWEPYWGQGT LTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGGGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
 MNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLTVSPG
 GTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
 YSNHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTFPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 206)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 63

XENP15438 Anti-CD55 (OKT10_H1L1) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) scFv-central

HC 1 (SEQ ID NO: 207)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKGL~~EWVSEINPDSST~~IN~~YATSVKGRFTIS~~RDN~~SKNT~~
 LYLQMNSLR~~AEDTAVYYCARYGNW~~EPYWGQGT~~LVTVSS~~/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYP~~SDIAVEWESD~~GQPEN~~NYK~~TP
 PVLDSDG~~SFFLYSKLTVDKSRWEQGDVF~~SCSV~~MHEALHNHYTQKSLS~~SPGK

HC 2 (SEQ ID NO: 208)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKGL~~EWVSEINPDSST~~IN~~YATSVKGRFTIS~~RDN~~SKNT~~
 LYLQMNSLR~~AEDTAVYYCARYGNW~~FPYWGQGT~~LVTVSS~~/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGGGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT~~FSYAMN~~WVRQAPGKGL~~EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTIS~~RDD~~SKNT~~LYLQ
 MNSLR~~AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAY~~WGQGT~~LVTVSS~~GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SLTVSPG~~
 GTVTLTCG~~SSTGAVTTSNYAN~~WVQOKPGKSPRGUG~~TNKRAP~~GVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYC~~ALW~~
 YS~~NHWW~~VFGGGTKLTVLGGGGGGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYP~~SDIAVEWESNGQ~~PEN~~NYK~~TPPVLDSDG~~SFFLYSKLTVDKSRWQ~~QGNV~~FSCSV~~MH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: 209)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCR~~ASQNV~~DTNVAWYQOKPGQSPKALIVS~~ASYRYS~~GV~~PD~~RFTGSGSGTDFTLTIS~~SLOP~~
 EDFATYFCCQYDSYPLTFGGG~~GKLEIK~~/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 64

XEMP	Afinitate pentru CD38	α CD3 scFv- Fc	K_D (nM)*	Număr de ori de reducere a legării la CD3 față de H1.30_L1.47
13243	scăzut (low)	H1.30_L1.47	4,91	1
14701	scăzut (low)	H1.31_L1.47	1640	330
14702	ridicat	H1.31_L1.47	1640	330

Figura 65

	Cantitatea de				
Mas	Lanț ușor	HC1 (Fab-Fc)	HC2 (scFv-Fc)	Heterodimer XENP13243 (%)	Heterodimer XENP13551 (%)
A	47.4	31.6	21.1	65.6	57.6
B	42.9	28.6	28.6	61.2	83.5
C	37.5	25.0	37.5	96.2	90.5
D	33.3	22.2	44.4	92.8	84.4
E	54.5	27.3	18.2	--	65.7
F	50.0	25.0	25.0	93.0	91.1
G	44.4	22.2	33.3	85.7	89.6
H	40.0	20.0	40.0	95.0	100.0

Figura 66

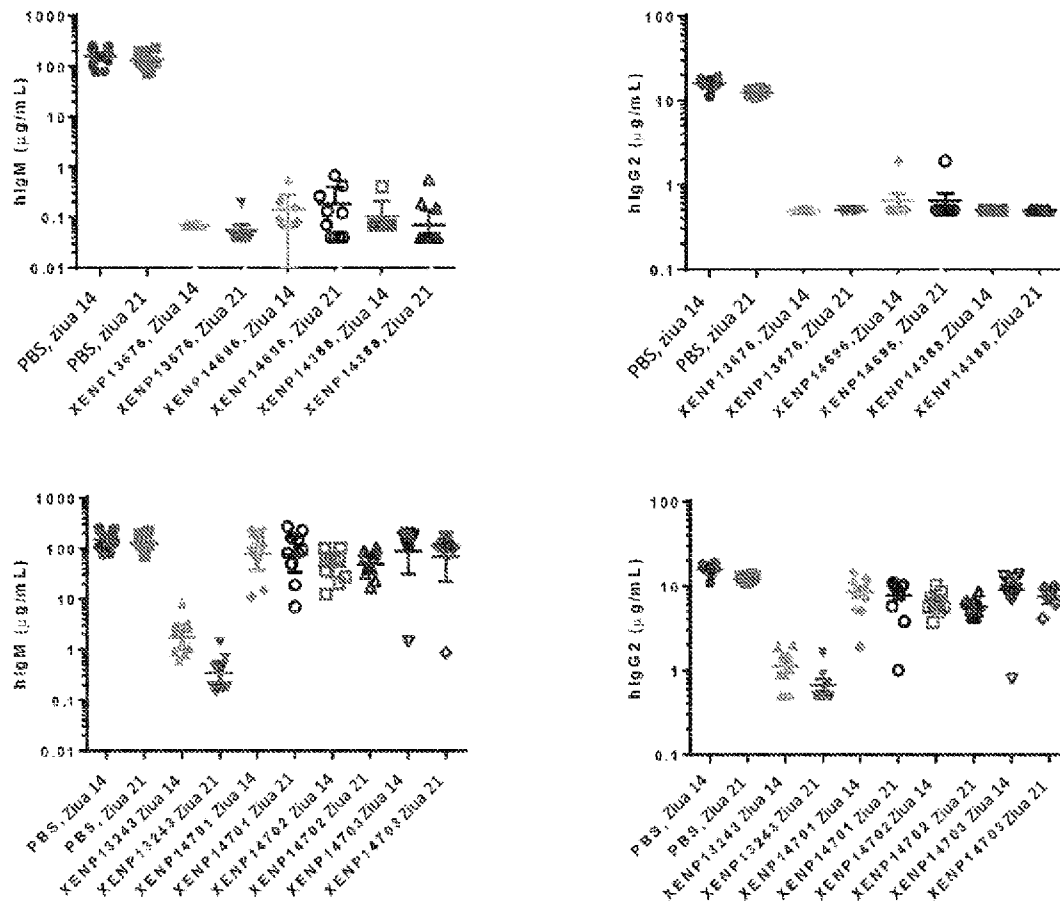


Figura 67A

Figure 67A

VH ID	VL ID	Substituții VH	Substituții VL
H1	L1.4		
H1.30	L1.47	N30S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.33	L1.47	N30S/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.31	L1.47	N30S/N35S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.32	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.88	L1.47	N30S/N100P	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.89	L1.47	N30S/N100D/S100AE	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.90	L1.47	N30S/N100D/S100AP	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.91	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.92	L1.47	N30S/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.93	L1.47	N30S/N100E	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.94	L1.47	N30S/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.96	L1.47	N30S/N100D/S100AN	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.97	L1.47	N30S/N100D/S100AQ	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.98	L1.47	N30S/Y52CA/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.99	L1.47	N30S/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.100	L1.47	N30S/N100A/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.101	L1.47	N30S/N100Q/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.102	L1.47	N30S/N100D/S100AE/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.103	L1.47	N30S/N100D/S100AN/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.104	L1.47	N30S/N100D/S100AP/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.105	L1.47	N30S/N100D/S100AQ/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

Figura 67B

VH ID	VL ID	Substituții VH	Substituții VL
H1.106	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.107	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100A	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.108	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.109	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

Figura 68A: secvențe anti-CD3

H1_L1.4

SEQ ID NO: 210

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 211

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 212

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 213

QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVL

Figura 68B

H1.30_L1.47

SEQ ID NO: 214

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 215

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 216

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 217

QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGTKLTVL

Figura 68C

H1.33_L1.47

SEQ ID NO: 218

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTISGAQPEDE~~
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 219

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTISGAQPEDE~~
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 220

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSS~~

SEQ ID NO: 221

QAVVTQE~~PSLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTIS~~
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68D

H1.31_L1.47

SEQ ID NO: 222

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTISGAQPEDE~~
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 223

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE~~
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTISGAQPEDE~~
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 224

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT~~LVTVSS~~

SEQ ID NO: 225

QAVVTQE~~PSLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAALTIS~~
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68E

H1.32_L1.47

SEQ ID NO: 226

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 227

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

SEQ ID NO: 228

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 229

QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

Figura 68F

H1.88_L1.47

SEQ ID NO: 230

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 231

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

SEQ ID NO: 232

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 233

QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

Figura 68G

H1.89_L1.47

SEQ ID NO: 234

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGEYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVLGSHHHHHH~~

SEQ ID NO: 235

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGEYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVL~~

SEQ ID NO: 236

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGEYVSWFAYWGQGT~~LVTVSS

SEQ ID NO: 237

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVL~~

Figura 68H

H1.90_L1.47

SEQ ID NO: 238

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVLGSHHHHHH~~

SEQ ID NO: 239

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVL~~

SEQ ID NO: 240

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI~~RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDPYVSWFAYWGQGT~~LVTVSS

SEQ ID NO: 241

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNH~~WVFGGGTKLTVL~~

Figura 68I

H1.91_L1.47

SEQ ID NO: 242

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 243

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 244

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSS

SEQ ID NO: 244

QAVVTQEP SLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

Figura 68J

H1.92_L1.47

SEQ ID NO: 246

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 247

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 248

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGT LTVSS

SEQ ID NO: 249

QAVVTQEP SLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

Figura 68K

H1.93_L1.47

SEQ ID NO: 250

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGESYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 251

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGESYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

SEQ ID NO: 252

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGESYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSS

SEQ ID NO: 253

QAVVTQEP~~SLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

Figura 68L

H1.94_L1.47

SEQ ID NO: 254

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGQSYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: 255

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGQSYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYAN~~WVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

SEQ ID NO: 256

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFEGQSYVSWFAYWGQ~~GLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEP~~SLTVSPGGT~~VTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGT~~NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVF~~GGG~~TKLTVL

Figura 68M

H1.96_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

Figura 68N

H1.97_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHVWFVGGGTKLTVL

Figura 68O

H1.98_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68P

H1.99_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLT~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS~~
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH~~GNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLT~~~~CGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV~~PARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68Q

H1.100_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGASYVSWFDYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGASYVSWFDYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGASYVSWFDYWGQGTILTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

Figura 68R

H1.101_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGQSYVSWFDYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGQSYVSWFDYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEGQSYVSWFDYWGQGTILTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

Figura 68S

H1.102_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68T

H1.103_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68U

H1.104_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68V

H1.105_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
 PSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
 ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68W

H1.106_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68X

H1.107_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68Y

H1.108_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68Z

H1.109_L1.47

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
 EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQPED
 EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTIS
 GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 69

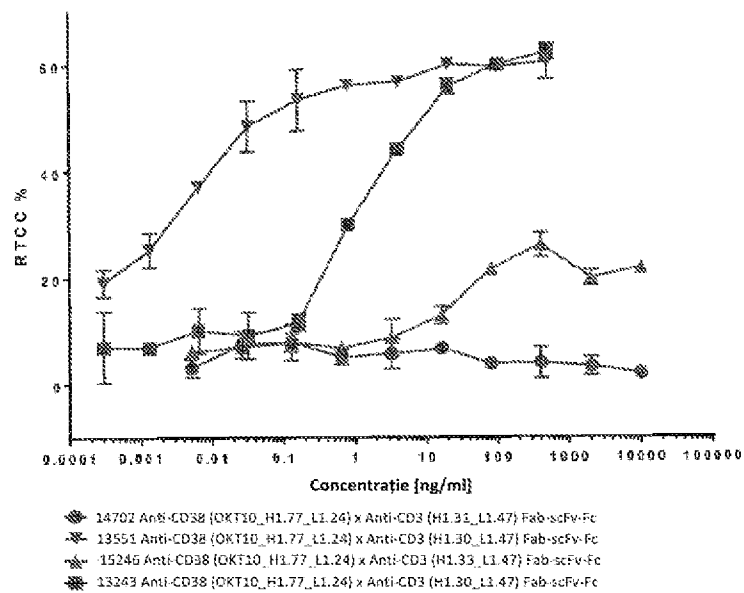
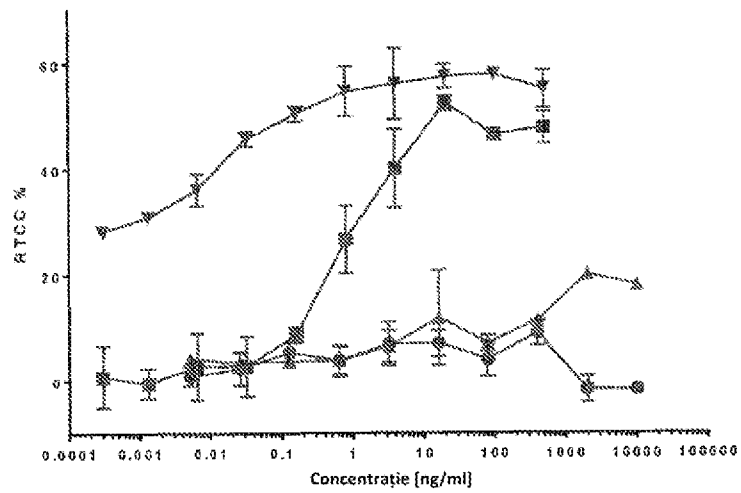


Figura 70

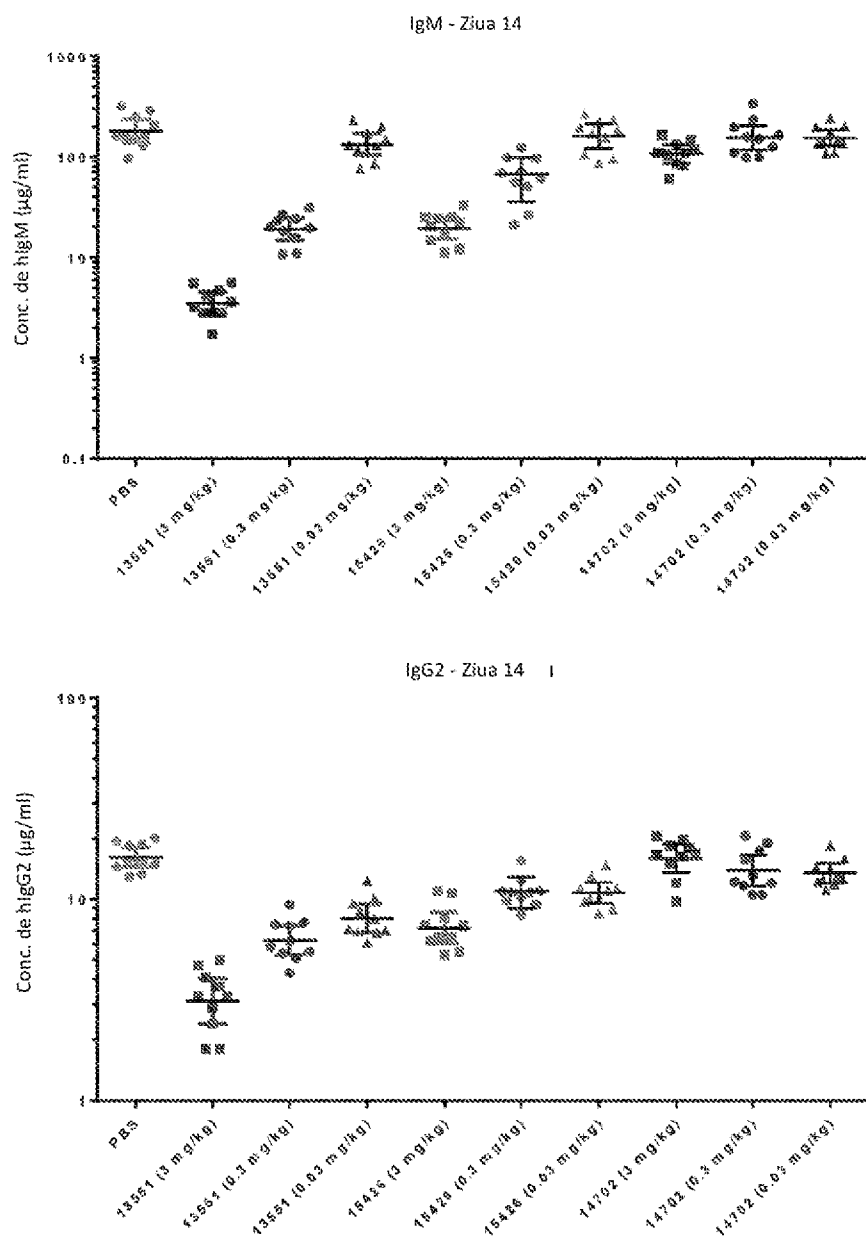


Figura 71

XENP15049 Anti-CD19 (4G7_H1.227_L1.199) x Anti-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYFTFSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEKGDFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYINNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV
MEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLPEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 72

XENP15051 Anti-CD19 (4G7_H1.227_L1.199) x Anti-CD3 (H1.31_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
 AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHHTCPPCPAPPV
 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAFWGQGLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTLYWFQKQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTIS
 SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 73

XENP15050 Anti-CD19 (4G7_H1.227_L1.199) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
 AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDYAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSV
 MEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPRDFSGSGSGTEFTLTIS
 SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEODSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 74

XENP13676 Anti-CD20 {C288_H1L1} x Anti-CD3 {H1.30____L1.47} Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNFWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDITAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLVTSSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQKQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTEKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDF
 ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 75

XENP14696 Anti-CD20 (C2B8__H1L1) x Anti-CD3 (H1.31____L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYSYNMHWVRQAPGGGLEW/MGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKS!
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP5
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
 ATYYCQQTSTNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 76

XENP15629 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.32__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPVVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTOITYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPKSCDKYHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGGQTLTVVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSFCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
 ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQDE
 SVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 77

XENP15053 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDV5GFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWEQGDVFC5VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFSGSYVSWFDYWGGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP5
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARF5G5LLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDG5FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC5VM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTIS5LQPEDF
 ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ5E
 SVTEQDSKDSY5LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 78

XENP15630 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.88__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSK
 NTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGPSVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSDYTLTISLQPEDF
 ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 79

XENP15631 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.89_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKS!
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQTWTSNPTEFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 80

XENP15632 Anti-CD20 (C288_H1L1) x Anti-CD3 (H1.90__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQTWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 81

XENP15633 Anti-CD20 (C288_H1L1) x Anti-CD3 (H1.91__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKS!
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPSSREQMTKNQVSLTCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSDTYTLTISLQPEDF
 ATYYCQQTWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKSDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 82

XENP15634 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.92__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKS!
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPSSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQTWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 83

XENP15635 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.93____L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKS!
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSSDI AVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGT LTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQM TKNQVKLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSV M
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

ILC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQTSTNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 84

XENP15636 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.94_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 85

XENP15638 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.95_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNQDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGKKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYHWVQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEE
 SVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 86

XENP15639 Anti-CD20 (C2B8_H1L1) x Anti-CD3 (H1.96___L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
 ATYYCQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 87

XENP13677 Anti-CD20 (C288_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.30_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGFSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQCKPGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 88

XENP14388 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.31_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYNNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPNGGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHVWFVGGGKLTVLTPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWVSYYHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLA5GVPVRF5G5SGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 89

XENP14389 Anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) xAnti-CD3 (H1.32_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQRLEWMGAHPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPDSIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPSSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPRFSGSGSGTDYETITISLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 90

XENP14390 Anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x Anti-CD3 (H1.33_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQRLIEWMGAHYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSTDAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVQKPKGSPKPLIYATSNLASGVPRVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 91

XENP14391 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.88_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IHC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLVWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVLMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
 ATYYCQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 92

XENP14392 Anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) xAnti-CD3 (H1.89_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QIVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQK FQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLVWVGRIRSKYNMYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWFOQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQDQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 93

XENP14393 Anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) xAnti-CD3 (H1.90_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQRLIEWMGAHYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSTDAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLVYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGT LTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPRVRFSGSGSGTDYETISLQPEDF
 ATYYCQWTHNPTEFGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 94

XENP16366 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.98_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYNMFHWVRQAPGQRLLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYFNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWFVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARF5G5LLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWWFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPRF5G5SGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 95

XENP16367 Anti-CD20 (C2B8__H1.202__L1.113) x Anti-CD3 (H1.99__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHVWFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSP5SLASVGDRTITCRASWSVSYIHWFQQKPKGKSPKPLIATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 96

XENP16368 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.100_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWEISDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLVWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 97

XENP16369 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.101_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLVWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVITICRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 98

XENP16370 Anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x Anti-CD3 (H1.102_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLVWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSITYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 99

XENP16371 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.103_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTOEPS
 LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHVWFVGGGKLTLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSYM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWVSYYHWFEQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISLSQPEDF
 AITYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 100

XENP16372 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.104_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLSQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSITYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 101

XENP16373 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.105_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTOEP
 SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 102

XENP16374 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.106_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLVWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 103

XENP16375 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) xAnti-CD3 (H1.107_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQIE
 SVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 104

XENP16376 Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.108_L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIFYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWVSYSIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYISLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 105

Anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x Anti-CD3 (H1.109__L1.47) Fab-scFv-Fc

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPDSIAVEWESDGGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO: XXX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
 KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTILVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
 SLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO: XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 106

> sp | P11836 | CD20_UMAN Antigenul CD20 de limfocite B

SEQ ID NO: XXX

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFMRRESKTLGAVQIMNG
LFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPIWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMN
SLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPST
QYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQT
EIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEHPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

> sp | P26951 | IL3RA_UMAN subunitatea alfa a receptorului de Interleukin-3 (CD123)

SEQ ID NO: XXX

MVLLWLTLILLIAPCLLQTKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSM
PAVNNSYCCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKFWAGAENLTQWIHDVDFL
SCSWAVGPGAPADVQYDLYLVANRRQQYECLHYKTDAGGTRIGCRFDDISRLSSGSQSS
HILVRGRSAAFGIPCTDKFVVFSQLIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNKFRYEL
QIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLNPGTYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQRFECQDEEGAN
TRAWRTSLIALGTLLALVCVFVICRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVVWEAG
KAGLEECLVTEVQVQKT

Figura 107

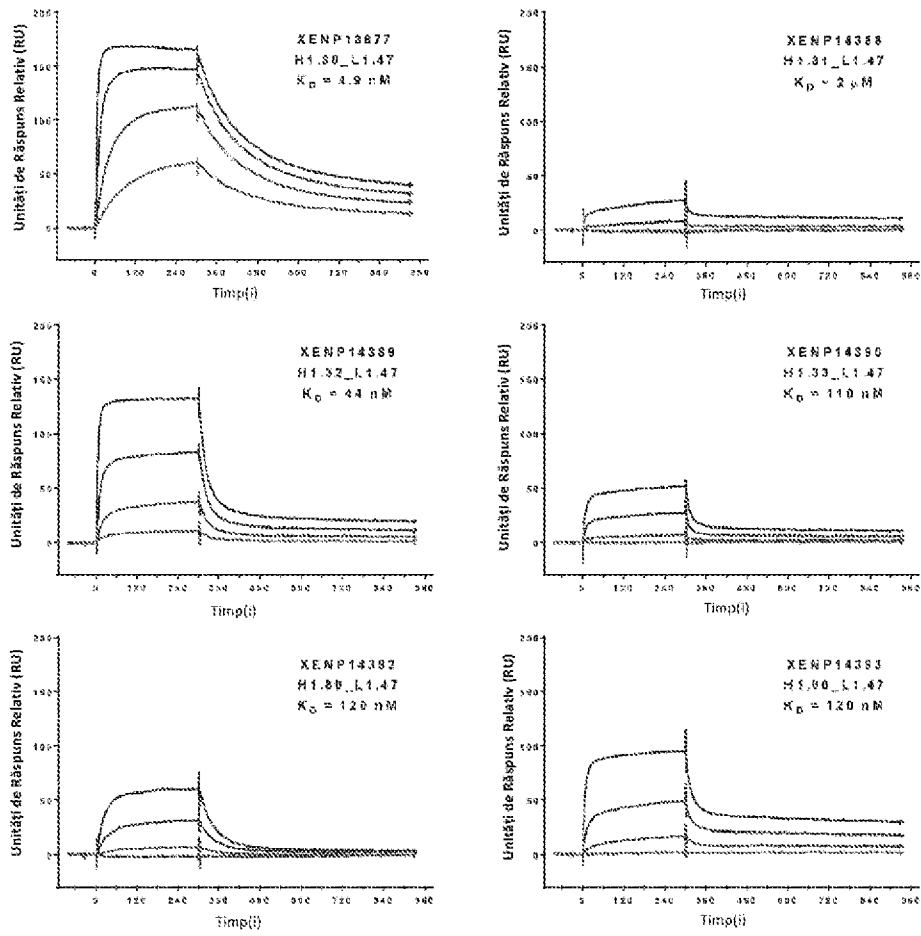


Figura 108

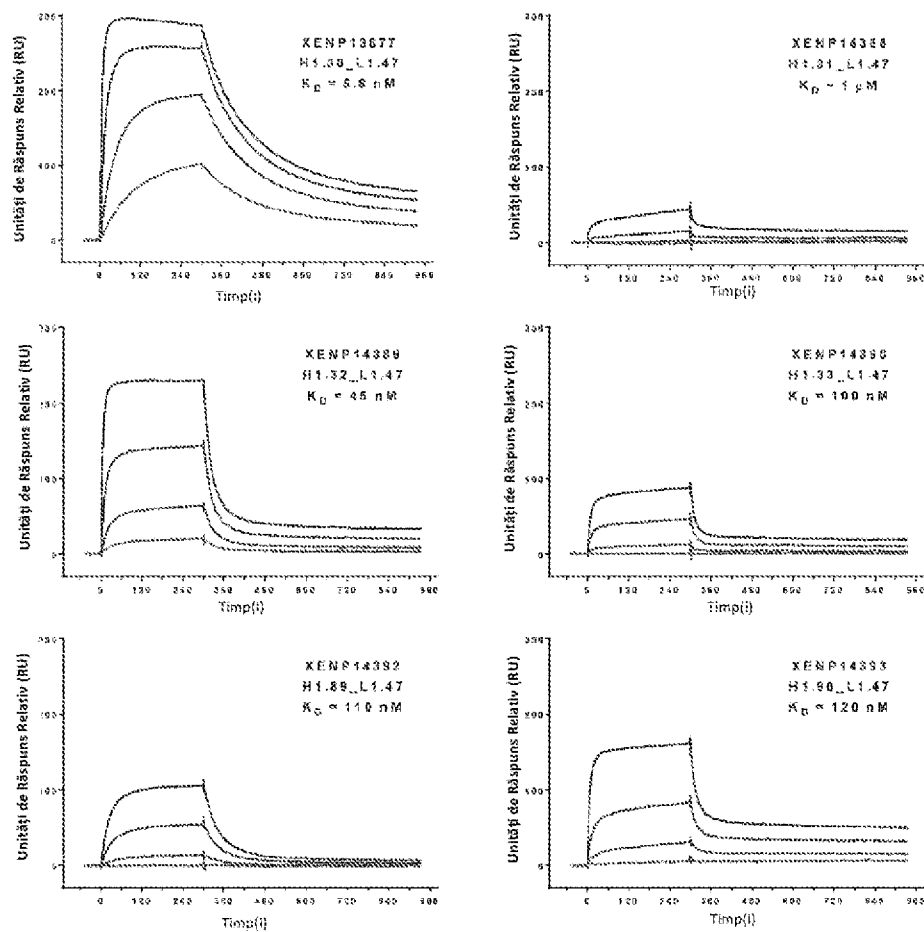


Figura 109

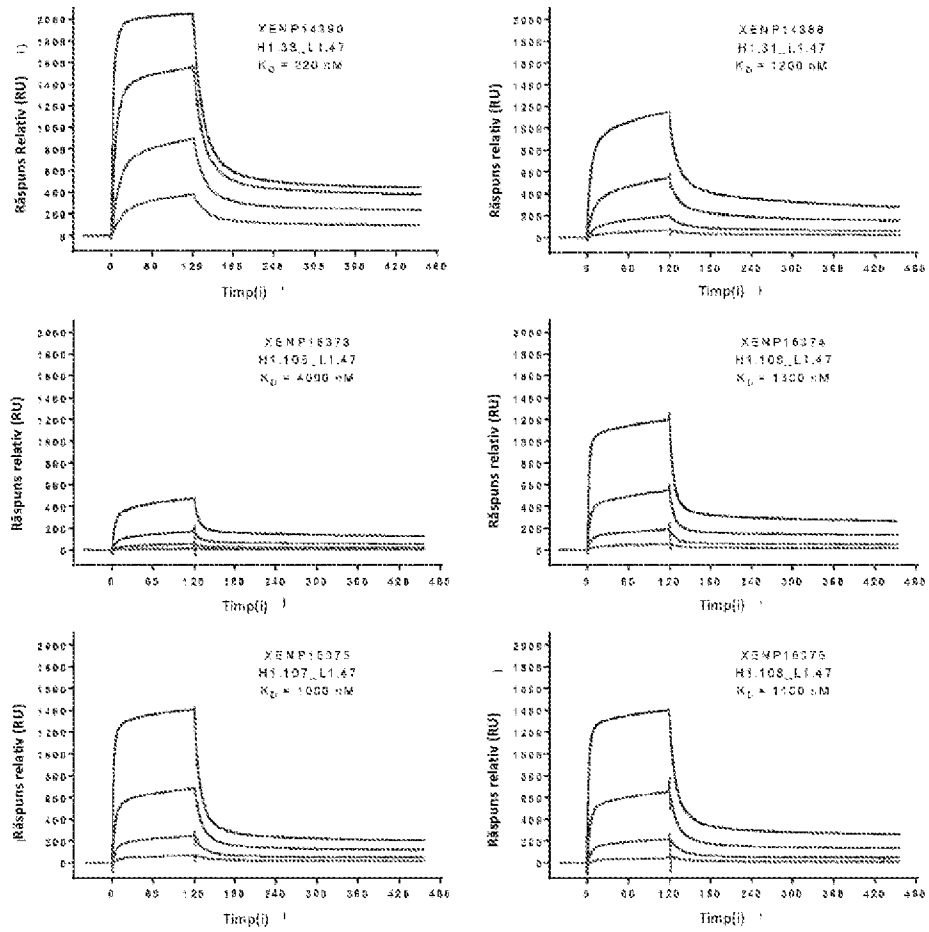


Figura 110

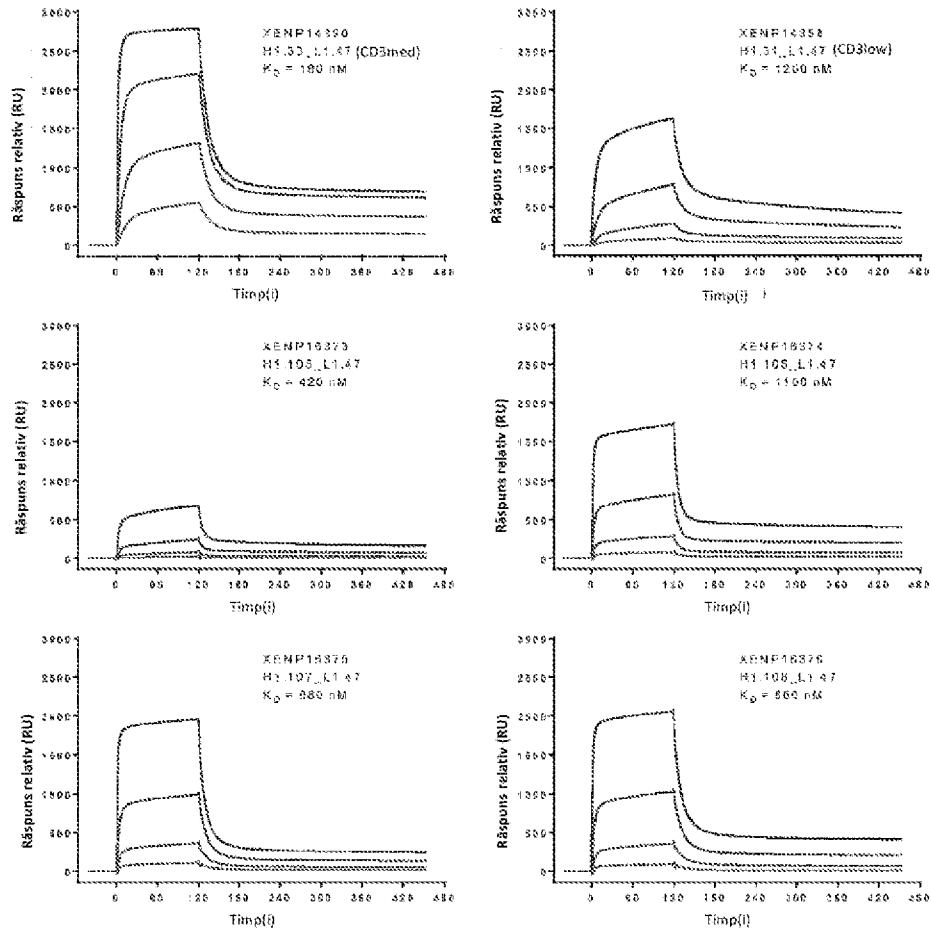


Figura 111

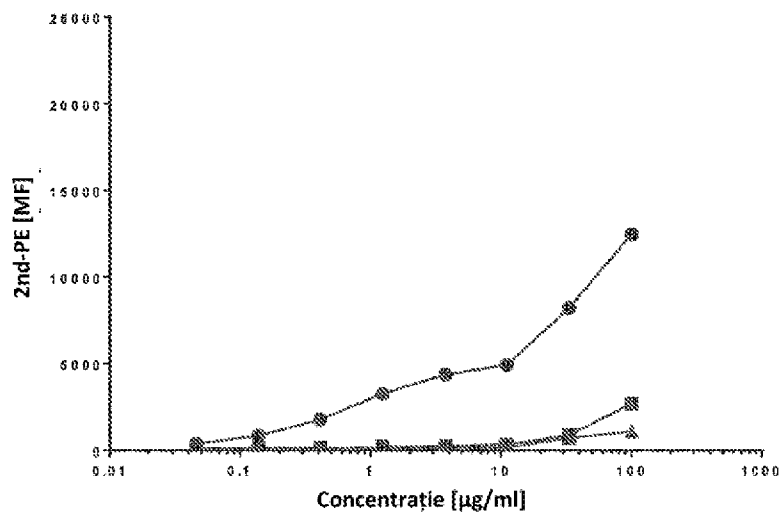
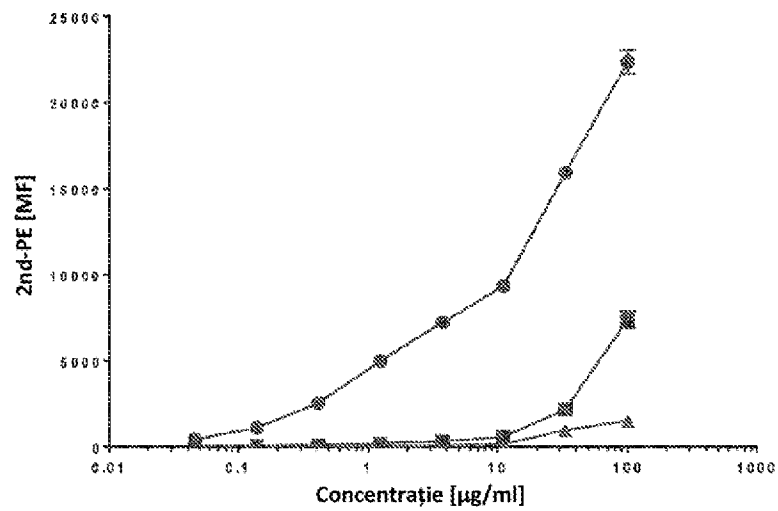


Figura 112

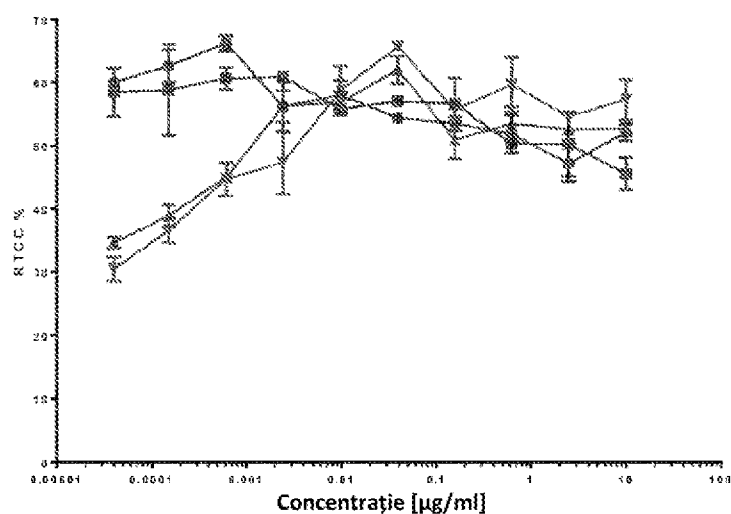
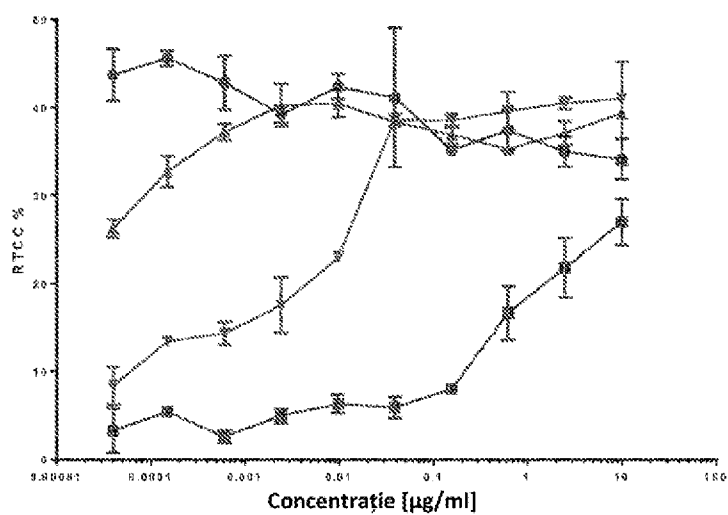


Figura 113

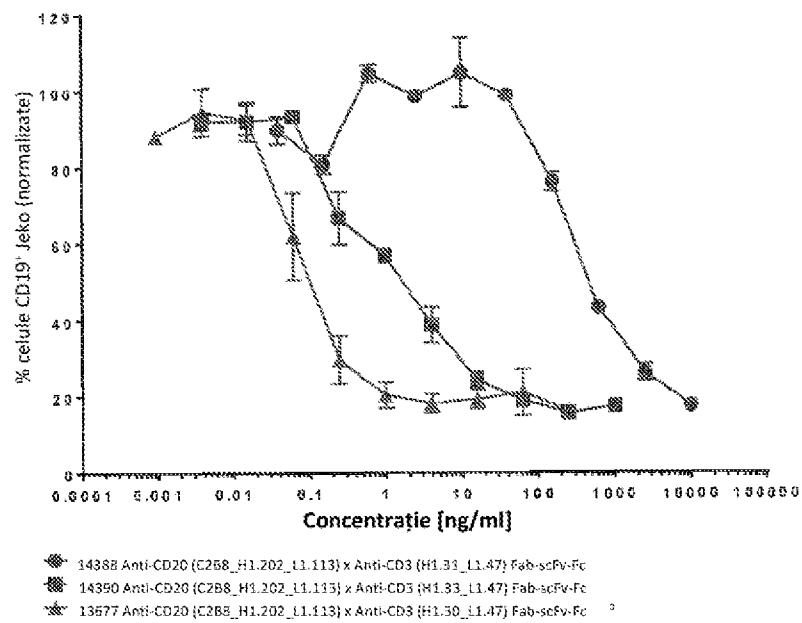


Figura 114

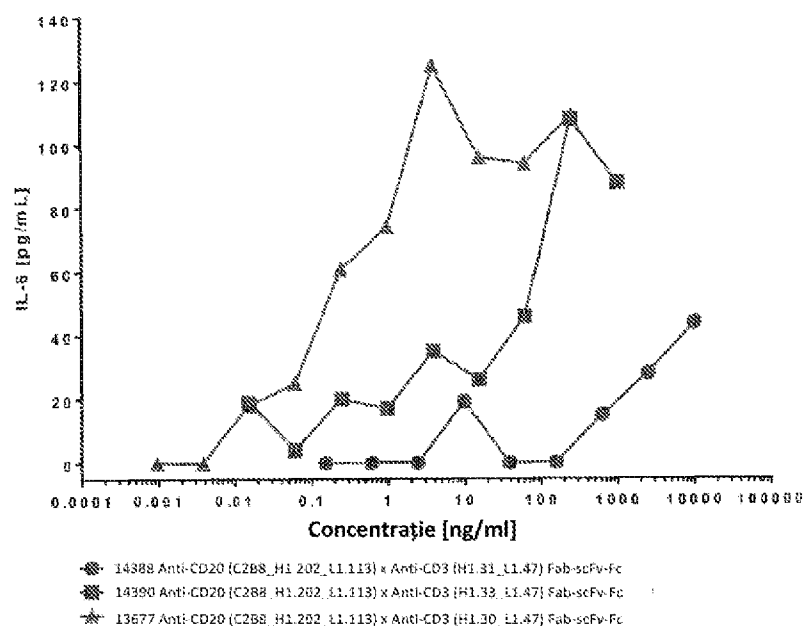


Figura 115A

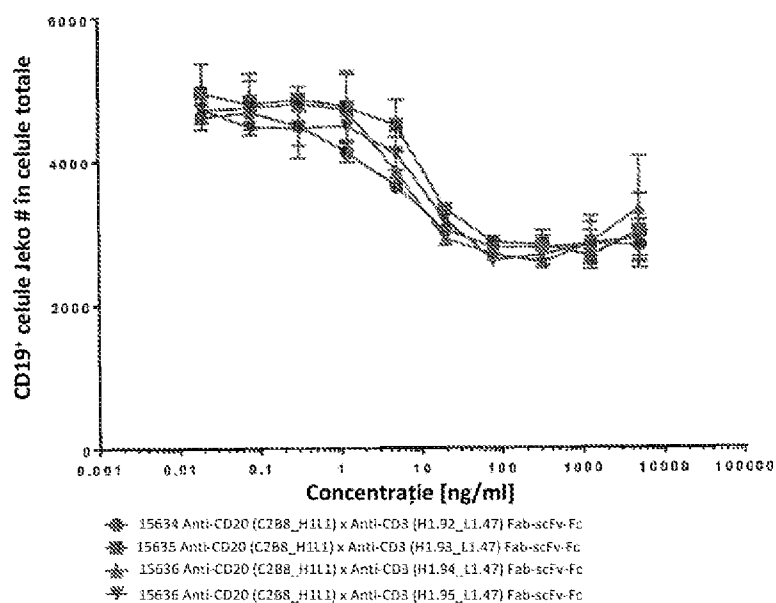
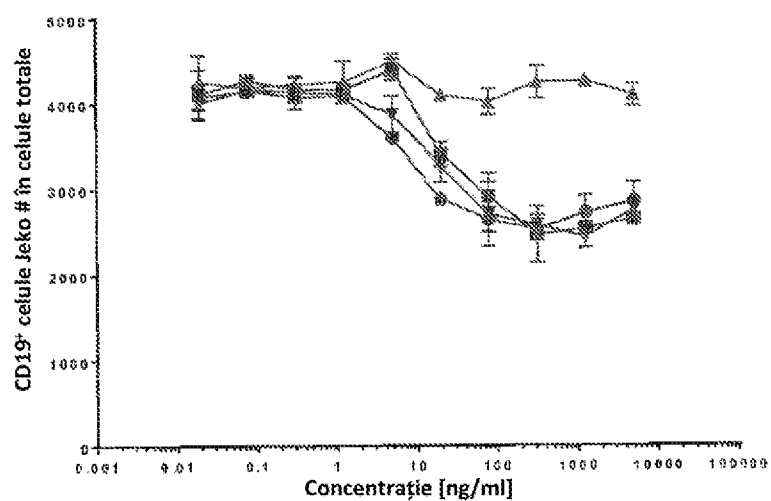


Figura 115B

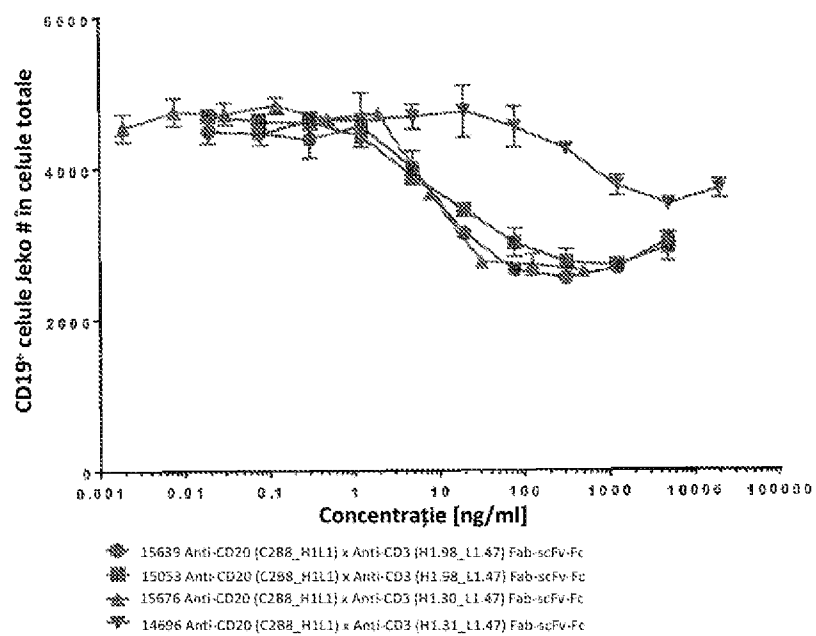


Figura 116A

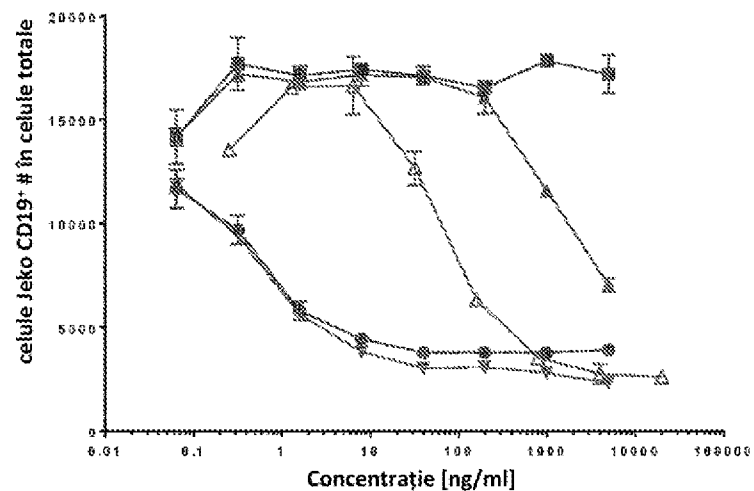
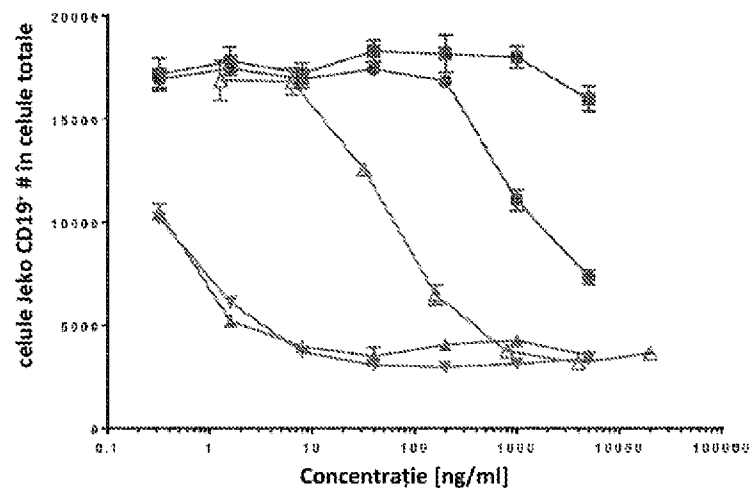


Figura 116B

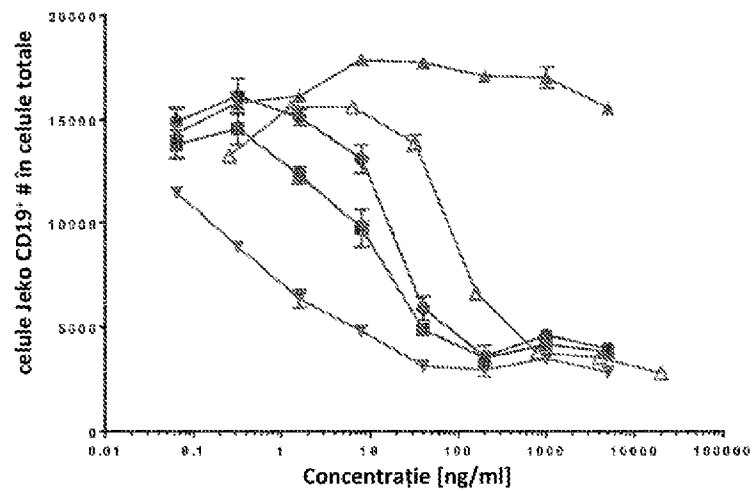
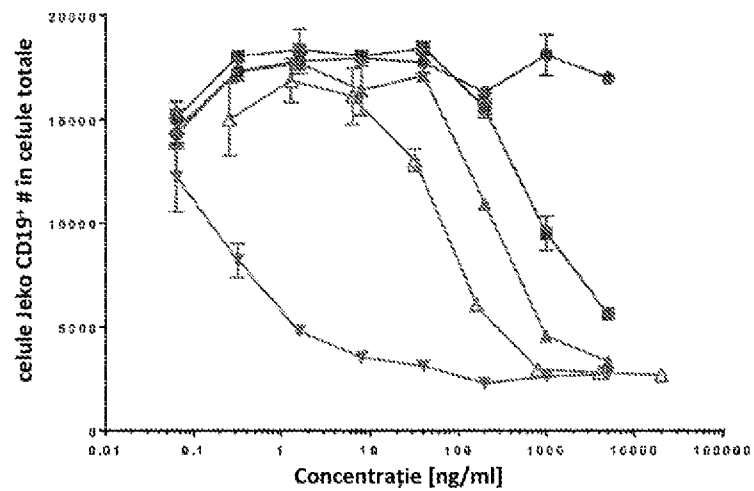


Figura 117

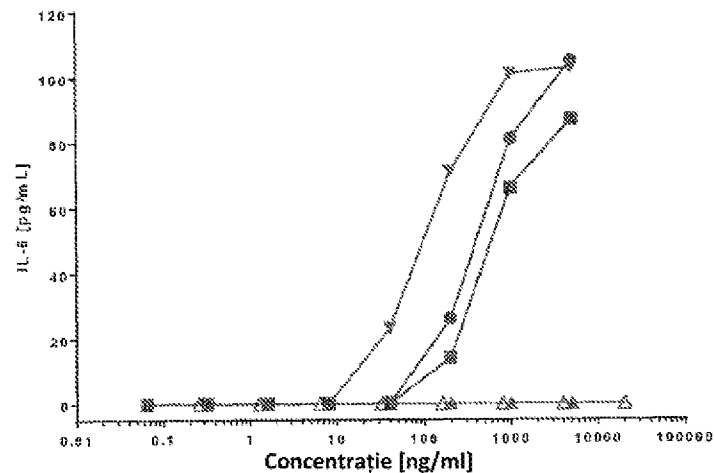
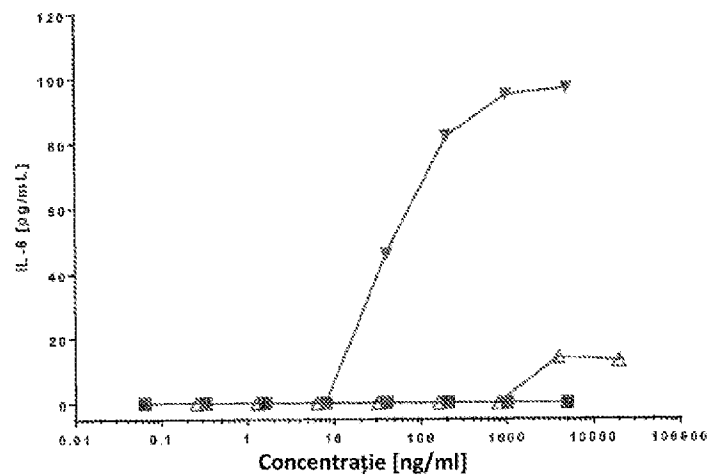


Figura 118

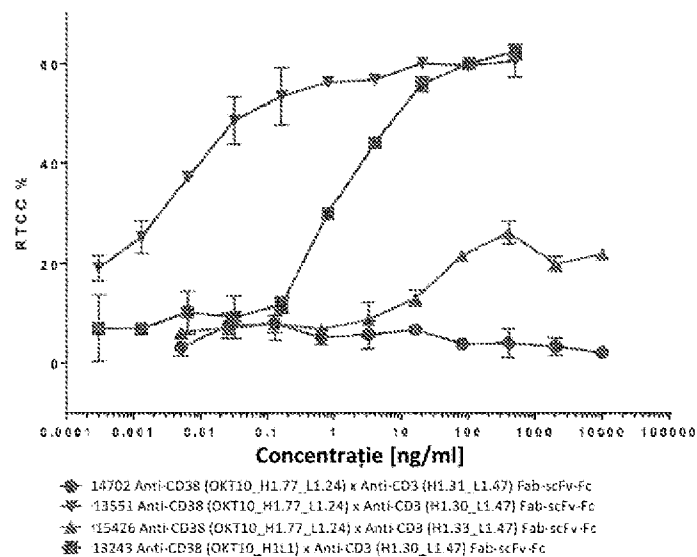
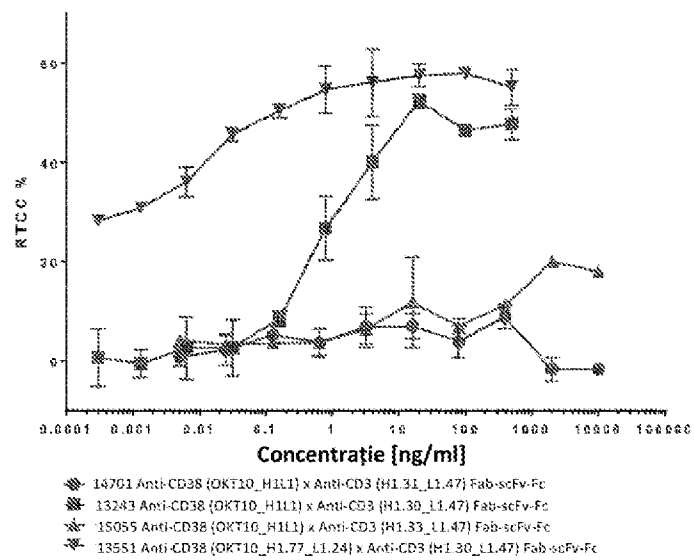


Figura 119

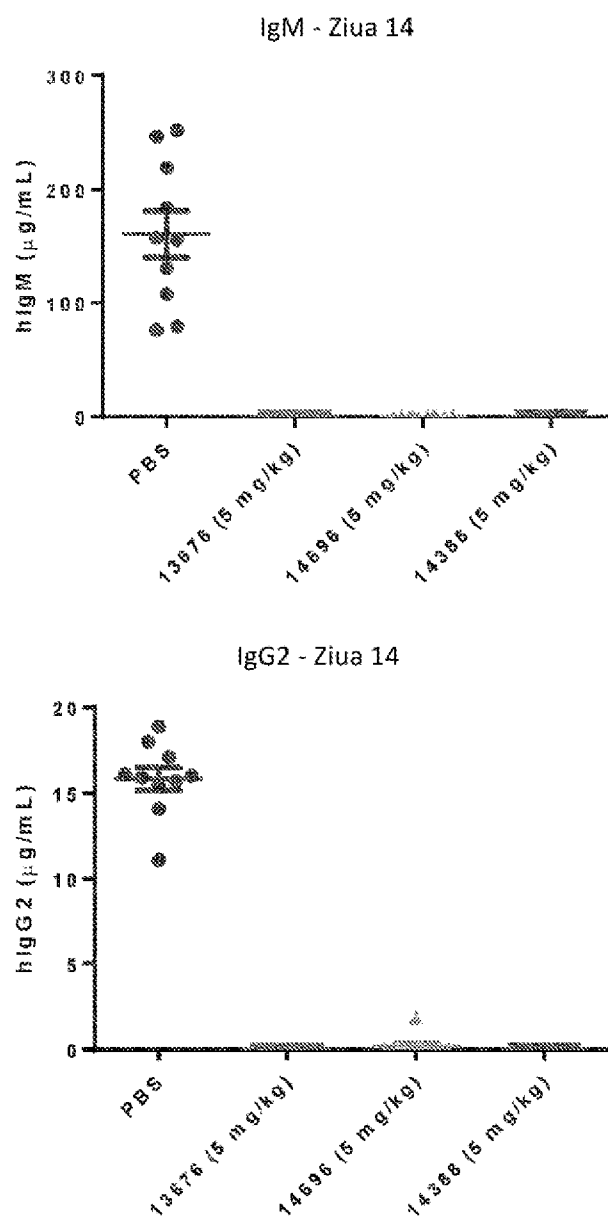


Figura 120

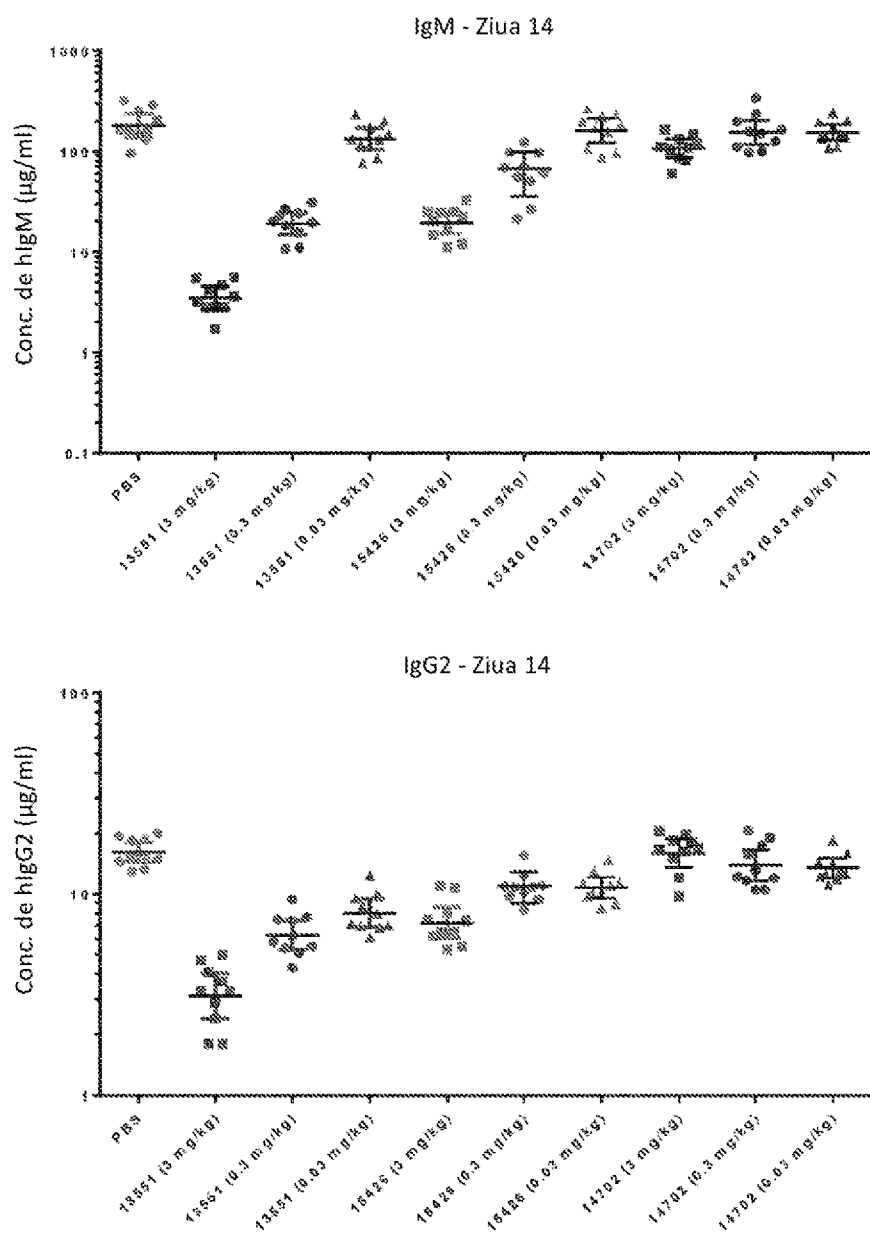


Figura 121

High CD20 C2B8__H1.202_L1.113

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniul greu variabil (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHVRQAPGQRLWWMGAINPVGNGATSYSQKFDGGRVTITADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSYVMGGDWYFDVWGAGTILVTSS	
vhCDR1	SYNMH	
vhCDR2	AIYPGNGATSYSQKFGG	
vhCDR3	SYVMGGDWYFDV	
Domeniul ușor variabil (vl)	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWVSVYHWFQKPGKPKPLIVATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISLQPEDFATYY CQQWTHNPPTFGGGTKVEIK	
vlCDR1	RASWSVSVYH	
vlCDR2	ATSNLAS	
vlCDR3	QQWTHNPPT	
scFv (care include linker încărcat)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHVRQAPGQRLWWMGAINPVGNGATSYSQKFDGGRVTITADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSYVMGGDWYFDVWGAGTILVTSSGKPGSGKPGSGKPGSGQIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASW SVSYHWFQKPGKPKPLIVATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISLQPEDFATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIK	

Figura 122

Low CD20 C2B8_H1L1

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniu greu variabil (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFISYNMHVWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFKQGRVTITADKSISTAY MELSLRSED TA VVYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTSS	
vhCDR1	SYNMH	
vhCDR2	AIYPGNGDTSYNQKFGG	
vhCDR3	STYYGGDWYENV	
Domeniu ușor variabil (vl)	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGSKPLVATSNLASGVPRFSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC QQWTSNPPTFGGGTKVEIK	
vlCDR1	RASSSVSYIH	
vlCDR2	ATSNLAS	
vlCDR3	QQWTSNPPT	
scFv (care include linker încărcat)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFISYNMHVWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFKQGRVTITADKSISTAY MELSLRSED TA VVYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTSSQKPKGSGKPKGSGKPKGSGQVITQSPSSLSASVGDRVTIT CRASSSVSYIHWFQKPKGSKPLVATSNLASGVPRFSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIK	

Figura 123

CD1237G3_H1.109_L1.57

Ce	secvență	SEQ ID NO:
Domeniul greu variabil (vh)	QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGVTFTDYIMKRWVKDSHGKSLWWMGDIIPSGATFYNQKHKGKATLTVDRSTSIAY MELSLRSEDTAIVVYCARSHLLRASWFAYWGGGTLTVSS	
vhCDR1	DYIMK	
vhCDR2	DIIPSGATFYNQKFKG	
vhCDR3	SHLLRASWFAY	
Domeniul ușor variabil (vl)	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLINTGNQKNIYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLIESL QAEDVAVVYCONDYSPYTFGGGTKLEIK	
vlCDR1	KSSQSLINTGNQKNIYLT	
vlCDR2	WASTRES	
vlCDR3	QNDYSPYT	
scFv (care include linker încărcat)	QVQLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGVTFTDYIMKRWVKDSHGKSLWWMGDIIPSGATFYNQKHKGKATLTVDRSTSIAY MELSLRSEDTAIVVYCARSHLLRASWFAYWGGGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGDFVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSLINTGNQKNIYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSIQAEADVAVVYCONDYSPYTFG GGTKLEIK	

Figura 124

	High CD3	High-Int #1 CD3	High-Int #2 CD3	High-Int #3 CD3	Int CD3	Low CD3
	Anti CD3 H1.30_11.47	Anti CD3 H1.32_11.47	Anti CD3 H1.89_11.47	Anti CD3 H1.90_11.47	Anti CD3 H1.33_11.47	Anti CD3 H1.31_11.47
High CD38	OKT10 H1.77_11.24	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Int CD38	OKT10 H111.24	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Low CD38	OKT10 H111	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
High CD20	C2B8_H1.20 2_11.113	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
Low CD20	C2B8_H111	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F
CD123	7G3_H1.109 _11.57	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F