

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 523**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2015** **PCT/US2015/062772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016** **WO16086189**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2015** **E 15805722 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021** **EP 3223845**

54 Título: **Anticuerpos heterodiméricos que se unen a CD3 y CD20**

30 Prioridad:

26.11.2014 US 201462084908 P

26.11.2014 US 201462085027 P

26.11.2014 US 201462085117 P

26.11.2014 US 201462085106 P

08.05.2015 US 201562159111 P

04.11.2015 US 201562251005 P

04.11.2015 US 201562250971 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2021

73 Titular/es:

XENCOR, INC. (100.0%)
111 West Lemon Avenue
Monrovia, CA 91016, US

72 Inventor/es:

MOORE, GREGORY;
DESJARLAIS, JOHN;
BERNETT, MATTHEW;
CHU, SEUNG;
RASHID, RUMANA;
MUCHHAL, UMESH y
LEE, SUNG-HYUNG

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 886 523 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos heterodiméricos que se unen a CD3 y CD20

5 Antecedentes de la invención

Las terapias basadas en anticuerpos se han utilizado con éxito para tratar una variedad de enfermedades, que incluyen el cáncer y los trastornos autoinmunitarios/inflamatorios. Sin embargo, todavía se necesitan mejoras en esta clase de fármacos, particularmente con respecto a mejorar su eficacia clínica. Una vía que se explora es la modificación de sitios de unión de antígenos nuevos y adicionales en fármacos basados en anticuerpos, de modo que una sola molécula de inmunoglobulina coacopla dos antígenos diferentes. Tales formatos de anticuerpos alternativos o no nativos que acoplan dos antígenos diferentes se denominan a menudo biespecíficos. Debido a que la considerable diversidad de la región variable del anticuerpo (Fv) hace posible producir un Fv que reconoce virtualmente cualquier molécula, el enfoque típico para la generación biespecífica es la introducción de nuevas regiones variables en el anticuerpo.

Se han explorado varios formatos de anticuerpos alternativos para el direccionamiento biespecífico (Chames y Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; Kontermann, mAbs 4(2):182 (2012).

Inicialmente, los anticuerpos biespecíficos se producían al fusionar dos líneas celulares que producían cada una un único anticuerpo monoclonal (Milstein y otros, 1983, Nature 305:537-540). Aunque el hibridoma o cuadroma híbrido resultante produjo anticuerpos biespecíficos, eran solo una población menor y se requirió una purificación extensa para aislar el anticuerpo deseado. Una solución de modificación a esto fue el uso de fragmentos de anticuerpos para hacer biespecíficos. Debido a que tales fragmentos carecen de la estructura cuaternaria compleja de un anticuerpo de longitud completa, las cadenas variables ligera y pesada pueden unirse en construcciones genéticas únicas. Se han generado fragmentos de anticuerpos de muchas formas diferentes, que incluyen diacuerpos, diacuerpos de cadena sencilla, scFv en tándem y Fab₂ biespecíficos (Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136).

Si bien estos formatos pueden expresarse en altos niveles en las bacterias y pueden tener beneficios de penetración favorables debido a su pequeño tamaño, se aclaran rápidamente *in vivo* y pueden presentar obstáculos de fabricación relacionados con su producción y estabilidad. Una causa principal de estos inconvenientes es que los fragmentos de anticuerpos carecen típicamente de la región constante del anticuerpo con sus propiedades funcionales asociadas, que incluyen un tamaño más grande, alta estabilidad y unión a diversos receptores y ligandos Fc que mantienen una vida media prolongada en el suero (es decir, el receptor Fc neonatal FcRn) o sirven como sitios de unión para la purificación (es decir, a la proteína A y la proteína G).

Un trabajo más reciente ha intentado abordar las deficiencias de los biespecíficos basados en fragmentos mediante la modificación de doble unión en formatos similares a anticuerpos de longitud completa (Wu y otros, 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; US2009-0311253; Michaelson y otros, 2009, mAbs 1[2]:128-141; WO2008/032782; Zuo y otros, 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367; US2002-0103345; Shen y otros, 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu y otros, 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; WO2006/020258).

Estos formatos superan algunos de los obstáculos de los fragmentos de anticuerpos biespecíficos, principalmente porque contienen una región Fc. Un inconveniente importante de estos formatos es que, debido a que construyen nuevos sitios de unión a antígeno en la parte superior de las cadenas constantes homodiméricas, la unión al nuevo antígeno siempre es bivalente.

Para muchos antígenos que son atractivos como codianas en un formato biespecífico terapéutico, la unión deseada es monovalente en lugar de bivalente. Para muchos receptores inmunes, la activación celular se logra mediante el entrecruzamiento de una interacción de unión monovalente. El mecanismo de entrecruzamiento está mediado típicamente por inmunocomplejos de anticuerpo/antígeno, o por medio del acoplamiento de la célula efectora a la célula diana. Por ejemplo, los receptores de Fc gamma de baja afinidad (FcγR) tales como FcγRIIa, FcγRIIb y FcγRIIIa se unen de forma monovalente a la región Fc del anticuerpo. La unión monovalente no activa las células que expresan estos FcγR; sin embargo, tras la formación de inmunocomplejos o el contacto de célula a célula, los receptores se entrecruzan y se agrupan en la superficie celular, lo que conduce a la activación. Para los receptores responsables de mediar la muerte celular, por ejemplo, el FcγRIIIa en las células asesinas naturales (NK), el entrecruzamiento del receptor y la activación celular se producen cuando la célula efectora se acopla a la célula diana en un formato muy ávido (Bowles y Weiner, 2005, J Immunol Methods 304:88-99).

De manera similar, en las células B, el receptor inhibitorio FcγRIIb regula negativamente la activación de las células B solo cuando se acopla en un inmunocomplejo con el receptor de células B (BCR) de la superficie celular, un mecanismo que está mediado por la formación de inmunocomplejos de IgG solubles con el mismo antígeno que es reconocido por el BCR (Heyman 2003, Immunol Lett 88 [2]:157-161; Smith y Clatworthy, 2010, Nature Reviews Immunology 10:328-343).

Como otro ejemplo, la activación por CD3 de las células T ocurre solo cuando su receptor de células T asociado (TCR) se acopla al MHC cargado con el antígeno en las células presentadoras de antígenos en una sinapsis de célula a célula muy ávida (Kuhns y otros, 2006, *Immunity* 24:133-139). De hecho, el entrecruzamiento bivalente inespecífico de CD3 al utilizar un anticuerpo anti-CD3 provoca una tormenta de citocinas y toxicidad (Perruche y otros, 2009, *J Immunol* 183[2]:953-61; Chatenoud y Bluestone, 2007, *Nature Reviews Immunology* 7:622-632). Por tanto, para el uso clínico práctico, el modo preferente de acoplamiento conjunto de CD3 para la muerte redirigida de células diana es la unión monovalente que da como resultado la activación solo tras el acoplamiento con la diana unida.

CD38, también conocido como ADP cíclico ribosa hidrolasa, es una glicoproteína transmembrana de tipo II con un dominio extracelular C-terminal largo y un dominio citoplasmático N-terminal corto. Entre las células hematopoyéticas, se ha atribuido una variedad de efectos funcionales a la señalización mediada por CD38, que incluyen la proliferación de linfocitos, la liberación de citocinas, la regulación del desarrollo y la sobrevivencia de las células B y mieloides, y la inducción de la maduración de las células dendríticas. CD38 no está regulado en muchas neoplasias malignas hematopoyéticas y en líneas celulares derivadas de diversas neoplasias malignas hematopoyéticas, que incluyen linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de Burkitt (BL), mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica B (B-CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) B y T, linfoma de células T (TCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma de Hodgkin (HL) y leucemia mieloide crónica (CML). Por otro lado, la mayoría de las células madre pluripotentes primitivas del sistema hematopoyético son CD38-. A pesar del progreso reciente en el descubrimiento y desarrollo de agentes antineoplásicos, muchas formas de cáncer que involucran tumores que expresan CD38 todavía tienen un pronóstico desfavorable. Por tanto, existe la necesidad de métodos mejorados para tratar tales formas de cáncer.

El antígeno de células B CD19 (CD19, también conocido como antígeno de superficie de células B B4, Leu-12) es un marcador de superficie de células pan-B humano que se expresa desde las primeras etapas del desarrollo de células pre-B a través de la diferenciación terminal en células plasmáticas. CD 19 promueve la proliferación y sobrevivencia de células B maduras. Se asocia en un complejo con CD21 en la superficie celular. También se asocia con CD81 y Leu-13 y potencia la señalización del receptor de células B (BCR). Junto con el BCR, CD19 modula los umbrales de señalización intrínsecos e inducidos por receptores de antígenos críticos para la expansión clonal de las células B y la inmunidad humoral. En colaboración con CD21, vincula el sistema inmunológico adaptativo e innato. Tras la activación, la cola citoplasmática de CD19 se fosforila, lo que conduce a la unión de quinasas de la familia Src y al reclutamiento de la quinasa de PI-3. Es una diana de inmunoterapia atractiva para los cánceres de origen linfocítico, ya que también se expresa en la gran mayoría de las células NHL, así como en algunas leucemias.

Se han evaluado varios anticuerpos o conjugados de anticuerpos que se dirigen a CD19 en estudios preclínicos o en ensayos clínicos para el tratamiento de cánceres. Estos anticuerpos o conjugados de anticuerpos anti-CD19 incluyen, pero no se limitan a, MT-103 (un anticuerpo biespecífico contra CD19/CD3 de cadena sencilla; Hoffman y otros, 2005 *Int J Cancer* 115: 98-104; Schlereth y otros, 2006 *Cancer Immunol Immunother* 55:503-514), un anticuerpo contra CD19/CD16 (Schlenzka y otros, 2004 *Anti-cancer Drugs* 15:915-919; Kipriyanov y otros, 2002 *J Immunol* 169:137-144), BU12-saporina (Flavell y otros, 1995 *Br J Cancer* 72:1373-1379) y anti-CD19-idarrubicina (Rowland y otros, 1993 *Cancer Immunol Immunother* 55:503-514).

CD123, también conocido como receptor alfa de interleucina-3 (IL-3R α), se expresa en células dendríticas, monocitos, eosinófilos y basófilos. CD123 también se expresa constitutivamente en células madre/progenitoras hematopoyéticas comprometidas, en la mayor parte del linaje mieloide (CD13+, CD14+, CD33+, CD15bajo) y en algunas células CD19+. Está ausente en las células CD3+.

Por lo tanto, mientras que los biespecíficos generados a partir de los fragmentos de anticuerpos sufren obstáculos biofísicos y farmacocinéticos, un inconveniente de los construidos con formatos similares a los anticuerpos de longitud completa es que estos interactúan con los antígenos diana de forma multivalente en ausencia del antígeno diana primario, lo cual conduce a una activación inespecífica y potencialmente a una toxicidad. El documento WO 2014/047231 describe anticuerpos biespecíficos que comprenden un brazo de unión a CD3 y un brazo de unión a CD20.

Breve resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona un anticuerpo heterodimérico anti-CD3 x anti-CD20 que comprende el HC1 (Fab-Fc), el HC2 (scFv-Fc) y el LC de la Figura 74. Por consiguiente, en un caso, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) una primera cadena pesada constante que comprende un primer dominio Fc; 3) un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo C-terminal de dicho dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; b) un segundo monómero que comprende una segunda cadena pesada que comprende un segundo dominio pesado variable y una segunda cadena pesada constante que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) un primer dominio pesado constante que comprende un primer dominio Fc; y 3) un primer dominio ligero variable, en donde dicho primer dominio ligero variable está unido covalentemente al extremo C-terminal de dicho primer dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; b) un segundo monómero que comprende: i) un segundo dominio pesado variable; ii) un segundo dominio pesado constante que comprende un segundo dominio Fc; y iii) un tercer dominio pesado variable, en donde dicho segundo dominio pesado variable está unido covalentemente al extremo C-terminal de dicho segundo dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; c) una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) una primera cadena pesada constante que comprende un primer dominio CH1 y un primer dominio Fc; 3) un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente entre el extremo C-terminal de dicho dominio CH1 y el extremo N-terminal de dicho primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio; b) un segundo monómero que comprende una segunda cadena pesada que comprende un segundo dominio pesado variable y una segunda cadena pesada constante que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) un primer dominio pesado constante que comprende un primer dominio Fc; y 3) un primer dominio ligero variable, en donde dicho segundo dominio ligero variable está unido covalentemente entre el extremo C-terminal del dominio CH1 de dicho primer dominio pesado constante y el extremo N-terminal de dicho primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio; b) un segundo monómero que comprende: i) un segundo dominio pesado variable; ii) un segundo dominio pesado constante que comprende un segundo dominio Fc; y iii) un tercer dominio pesado variable, en donde dicho segundo dominio pesado variable está unido covalentemente al extremo C-terminal de dicho segundo dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; c) una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) una primera cadena pesada constante que comprende un primer dominio CH1 y un primer dominio Fc; 3) un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente entre el extremo C-terminal de dicho dominio CH1 y el extremo N-terminal de dicho primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio; b) un segundo monómero que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante.

En algunos casos, el primer y segundo dominios Fc tienen un conjunto de sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L y K370S : S364K/E357Q. Además, el(los) dominio(s) pesado(s) variable(s) y el(los) dominio(s) ligero(s) variable(s) se unen a un primer antígeno tumoral diana (TTA), el scFv se une a un segundo TTA o a CD3 humano. En algunas modalidades, el TTA se selecciona del grupo que consiste en CD19, CD20 y CD123.

En un caso adicional, la descripción proporciona dominios de unión a antígeno anti-CD3 que tienen CDR y/o dominios variables y/o las secuencias scFv representadas en las Figuras para H1.32_L1.47, H1.89_L1.47, H1.90_L1.47, H1.33_L1.47 y H1.31_L1.47. La invención proporciona además composiciones de ácidos nucleicos, composiciones de vectores de expresión y células huésped.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden a) un primer monómero que comprende: i) un primer dominio Fc; ii) un scFv anti-CD3 que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo N-terminal de dicho dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende: i) un dominio variable pesado; y ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable; en donde el scFv anti-CD3 se selecciona del grupo que consiste en H1.32_L1.47 anti-CD3, H1.89_L1.47 anti-CD3, H1.90_L1.47 anti-CD3 y H1.33_L1.47 anti-CD3 (SEQ ID NO:XX). El dominio variable pesado y el dominio variable ligero se unen a un TTA (que incluye, pero sin limitarse a CD19, Cd20, CD38 y CD123).

En un caso adicional, la descripción proporciona dominios de unión de anticuerpos anti-CD20 que comprenden: a) un dominio ligero variable que comprende una vCDR1 que tiene la secuencia RASWSVSYIH (SEQ ID NO:XX), una vCDR2 que tiene la secuencia ATSNLAS (SEQ ID NO:XX) y una vCDR3 que tiene la secuencia QQWTHNPPT

(SEQ ID NO:XX); y b) un dominio pesado variable comprende una vhCDR1 que tiene la secuencia SYNMH (SEQ ID NO:XX), una vhCDR2 que tiene la secuencia AIYPGNGATSYSQKFQG (SEQ ID NO:XX) y una vhCDR3 que tiene la secuencia SYMGGDWYFDV (SEQ ID NO:XX). En algunas modalidades, los dominios de unión de anticuerpos anti-CD20 tienen las secuencias C2B8 H1.202_L1.113.

En un caso adicional, la descripción proporciona dominios de unión de anticuerpos anti-CD20 que comprenden: a) un dominio ligero variable que comprende una vlCDR1 que tiene la secuencia RASSSVSYIH (SEQ ID NO:XX), una vlCDR2 que tiene la secuencia ATSNLAS (SEQ ID NO:XX) y una vlCDR3 que tiene la secuencia QQWTSNPPT (SEQ ID NO:XX); y b) un dominio pesado variable comprende una vhCDR1 que tiene la secuencia SYNMH (SEQ ID NO:XX), una vhCDR2 que tiene la secuencia AIYPGNGDTSYNQKFQG (SEQ ID NO:XX) y una vhCDR3 que tiene la secuencia STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:XX).

En algunas modalidades, los dominios de unión de anticuerpos anti-CD20 tienen las secuencias C2B8_H1L1.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden a) un primer monómero que comprende: i) un primer dominio Fc; ii) un scFv anti-CD3 que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo N-terminal de dicho dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende: i) un dominio variable pesado; y ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable; en donde las cadenas pesadas y ligeras variables forman un dominio de unión C2B8 H1.202_L1.113 o C2B8_H1L1.

En un caso adicional, la descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que comprenden a) un primer monómero que comprende: i) un primer dominio Fc; ii) un scFv anti-CD3 que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo N-terminal de dicho dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio; b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende: i) un dominio variable pesado; y ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio Fc; y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable. En esta modalidad, los dominios variables se unen a CD123 y pueden tener las secuencias de 7G3_H1.109_L1.47. El anticuerpo XENP13676 se muestra en la Figura 74.

También se proporcionan ácidos nucleicos, vectores de expresión y células huésped, además de los métodos para producir estas proteínas y tratar a los pacientes con ellas.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A y 1B representan varios formatos de la presente invención. Se representan dos formas del formato de "abrebotellas", una con el dominio de unión a antígeno anti-CD3 que comprende un scFv y el dominio de unión a antígeno anti-TTA que comprende un Fab, y una con estos al revés. Se muestran todos los formatos mAb-Fv, mAb-scFv, central-scFv y central-Fv. Además, se muestran formatos de "un brazo", en los que un monómero solo comprende un dominio Fc, tanto un central-scFv de un brazo como un central-Fv de un brazo. También se muestra un formato de doble scFv.

La Figura 2 representa las secuencias de la construcción anti-CD3_H1.30_L1.47 "CD3 Alto", que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.

La Figura 3 representa las secuencias de la construcción anti-CD3_H1.32_L1.47 "Alto-Int #1", que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.

La Figura 4 representa las secuencias de la construcción anti-CD3_H1.89_L1.47 "Alto-Int #2", que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.

La Figura 5 representa las secuencias de la construcción anti-CD3_H1.90_L1.47 "Alto-Int #3", que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias

representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.

- 5 La Figura 6 representa las secuencias de la construcción "Int" anti-CD3_H1.90_L1.47, que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.
- 10 La Figura 7 representa las secuencias de la construcción anti-CD3_H1.31_L1.47 "Bajo", que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble). Como ocurre con todas las secuencias representadas en las figuras, este enlazador cargado puede reemplazarse por un enlazador sin carga o un enlazador cargado diferente, según sea necesario.
- 15 La Figura 8 representa las secuencias del CD38 alto: construcción OKT10_H1.77_L1.24, que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble).
- 20 La Figura 9 representa las secuencias del CD38 intermedio: construcción OKT10_H1L1.24, que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble).
- 25 La Figura 10 representa las secuencias del CD38 bajo: construcción OKT10_H1L1, que incluye los dominios pesados y ligeros variables (CDR subrayadas), así como las vl y vhCDR individuales, así como una construcción de scFv con un enlazador cargado (subrayado doble).
- La Figura 11 representa las secuencias de XENP15331.
- 30 La Figura 12 representa las secuencias de XENP13243.
- La Figura 13 representa las secuencias de XENP14702.
- La Figura 14 representa las secuencias de XENP15426.
- 35 La Figura 15 representa las secuencias de XENP14701.
- La Figura 16 representa la secuencia de XENP14703.
- 40 La Figura 17 representa la secuencia de XENP13243.
- La Figura 18 representa las secuencias de XENP18967.
- La Figura 19 representa las secuencias de XENP18971.
- 45 La Figura 20 representa las secuencias de XENP18969.
- La Figura 21 representa las secuencias de XENP18970.
- 50 La Figura 22 representa las secuencias de XENP18972.
- La Figura 23 representa las secuencias de XENP18973.
- La Figura 24 representa las secuencias de XENP15055.
- 55 La Figura 25 representa las secuencias de XENP13544.
- La Figura 26 representa las secuencias de XENP13694.
- 60 La Figura 27 representa la secuencia de CD3 ϵ humano.
- La Figura 28 representa la longitud completa (SEQ ID NO:130) y el dominio extracelular (ECD; SEQ ID NO:131) de la proteína CD38 humana.
- 65 Las Figuras 29A-29E representan pares útiles de conjuntos de variantes de heterodimerización (que incluyen las variantes de sesgo y pl).

La Figura 30 representa una lista de regiones constantes de variantes isostéricas de anticuerpos y sus respectivas sustituciones. pl₋(-) indica variantes de pl más bajo, mientras que pl₊(+) indica variantes de pl más alto. Estos pueden combinarse opcional e independientemente con otras variantes de heterodimerización de la invención (y también con otros tipos de variantes, como se describe en el presente documento).

La Figura 31 representa variantes de supresión útiles que suprimen la unión a FcγR (a veces denominadas variantes "de desactivación génica" o "KO").

La Figura 32 muestra dos modalidades particularmente útiles de la invención.

La Figura 33 representa varios enlazadores de scFv cargados que son útiles para aumentar o disminuir el pl de anticuerpos heterodiméricos que utilizan uno o más scFv como componente. Un único enlazador de scFv de la técnica anterior con una única carga se denomina "Whitlow", de Whitlow y otros, Protein Engineering 6 (8): 989-995 (1993). Cabe señalar que este enlazador se utilizó para reducir la agregación y mejorar la estabilidad proteolítica en los scFv.

La Figura 34 representa una lista de variantes de Fc de sesgo del heterodímero modificadas con rendimientos de heterodímeros (determinados por HPLC-CIEX) y estabilidades térmicas (determinadas por DSC). La estabilidad térmica no determinada se indica con "n.d.".

Figura 35 Rendimientos de expresión de biespecíficos después de la purificación por afinidad a proteína A.

Figura 36 Cromatogramas de purificación de intercambio catiónico.

Figura 37 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 10 k células RPMI8226, 400 k células T. Los artículos de prueba son biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3. La detección fue por LDH

Figura 38 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 10 k células RPMI8226, 500 k PBMC humanas. Los artículos de prueba son biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3. La detección fue por LDH.

La Figura 39 representa las secuencias de XENP14419,

La Figura 40 representa las secuencias de XENP14420.

La Figura 41 representa las secuencias de XENP14421.

La Figura 42 representa las secuencias de XENP14422.

La Figura 43 representa las secuencias de XENP14423.

Figura 44 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 96 h, 40 k células RPMI8226, 400 k PBMC humanas. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3. La detección fue por citometría de flujo, específicamente la desaparición de células CD38+.

Figura 45 Análisis adicional del ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas descrito en la Figura 1. La primera fila muestra la intensidad de fluorescencia media (MFI) del marcador de activación CD69 en células T CD4+ y CD8+ detectada por citometría de flujo. La segunda fila muestra el porcentaje de células T CD4+ y CD8+ que son Ki-67+, una medida de la proliferación celular. La tercera fila muestra la intensidad de fluorescencia media (MFI) intracelular del inhibidor de la granzima B PI-9 en células T CD4+ y CD8+ según se detecta mediante citometría de flujo.

Figura 46 Diseño de estudio en ratones para examinar la actividad antitumoral de Fab-scFv-Fc biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3.

Figura 47 Tamaño tumoral medido por IVIS® en función del tiempo y el tratamiento

Figura 48 Imágenes bioluminiscentes de IVIS® (día 10)

Figura 49 Agotamiento de células CD38+ en macacos cangrejeros después de dosis únicas de los artículos de prueba indicados

Figura 50 Activación de células T medida por la intensidad de fluorescencia media (MFI) de CD69 en macacos cangrejeros, el código de colores es como el de la Figura 49.

Figura 51 Niveles séricos de IL-6, después de dosis únicas de los artículos de prueba indicados.

La Figura 52 representa las secuencias de XENP15427.

La Figura 53 representa las secuencias de XENP15428.

5 La Figura 54 representa las secuencias de XENP15429.

La Figura 55 representa las secuencias de XENP15430.

10 La Figura 56 representa las secuencias de XENP15431.

La Figura 57 representa las secuencias de XENP15432.

La Figura 58 representa las secuencias de XENP15433.

15 La Figura 59 representa las secuencias de XENP15434.

La Figura 60 representa las secuencias de XENP15435.

20 La Figura 61 representa las secuencias de XENP15436.

La Figura 62 representa las secuencias de XENP15437.

La Figura 63 representa las secuencias de XENP15438.

25 La Figura 64 representa las afinidades de unión en un ensayo Biacore.

La Figura 65 muestra la pureza del heterodímero durante la generación de un conjunto estable con el uso de relaciones variadas de cadena ligera, Fab-Fc y scFv-Fc.

30 Figura 66 Agotamiento de IgM e IgG2 humanas por biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3 en un modelo de ratón de huPBMC.

35 La Figura 67 representa variantes de scFv anti-CD3 humanizado, con estabilidad optimizada. Las sustituciones se proporcionan con respecto a la secuencia de scFv H1_L1.4. La numeración de los aminoácidos es la numeración de Kabat.

40 Figura 68. Secuencias de aminoácidos de variantes de scFv anti-CD3 humanizado, con estabilidad optimizada. Las CDR están subrayadas. Para cada combinación de cadena pesada/cadena ligera, se enumeran cuatro secuencias: (i) scFv con etiqueta 6xHis C-terminal, (ii) scFv solo, (iii) VH sola, (iv) VL sola.

Figura 69 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 10 k células RPMI8226, 500 k PBMC. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD38 (OKT10_H1L1, OKT10_H1.77_L1.24) x anti-CD3. La detección fue por LDH.

45 Figura 70 Estudio de agotamiento de Ig en huPBL-SCID. Los artículos de prueba se administraron 8 d después del injerto de PBMC a 0,03, 0,3 o 3 mg/kg. La vía de administración fue intraperitoneal. Se tomaron muestras de sangre 14 días después del injerto de PBMC, se procesaron a suero y se analizaron en cuanto a IgM e IgG2 humanas.

50 La Figura 71 representa las secuencias de XENP15049.

La Figura 72 representa las secuencias de XENP15051.

La Figura 73 representa las secuencias de XENP15050.

55 La Figura 74 representa las secuencias de XENP13676.

La Figura 75 representa las secuencias de XENP14696.

60 La Figura 76 representa las secuencias de XENP15629.

La Figura 77 representa las secuencias de XENP15053.

La Figura 78 representa las secuencias de XENP15630.

65 La Figura 79 representa las secuencias de XENP15631.

- La Figura 80 representa las secuencias de XENP15632.
- La Figura 81 representa las secuencias de XENP15633.
- 5 La Figura 82 representa las secuencias de XENP15634.
- La Figura 83 representa las secuencias de XENP15635.
- La Figura 84 representa las secuencias de XENP15636.
- 10 La Figura 85 representa las secuencias de XENP15638.
- La Figura 86 representa las secuencias de XENP15639.
- 15 La Figura 87 representa las secuencias de XENP13677.
- La Figura 88 representa las secuencias de XENP14388.
- La Figura 89 representa las secuencias de XENP14389.
- 20 La Figura 90 representa las secuencias de XENP14390.
- La Figura 91 representa las secuencias de XENP14391.
- 25 La Figura 92 representa las secuencias de XENP14392.
- La Figura 93 representa las secuencias de XENP14393.
- La Figura 94 representa las secuencias de XENP16366.
- 30 La Figura 95 representa las secuencias de XENP16367.
- La Figura 96 representa las secuencias de XENP16368.
- 35 La Figura 97 representa las secuencias de XENP16369.
- La Figura 98 representa las secuencias de XENP16370.
- La Figura 99 representa las secuencias de XENP16371.
- 40 La Figura 100 representa las secuencias de XENP16372.
- La Figura 101 representa las secuencias de XENP16373.
- 45 La Figura 102 representa las secuencias de XENP16374.
- La Figura 103 representa las secuencias de XENP16375.
- La Figura 104 representa las secuencias de XENP16376.
- 50 La Figura 105 representa las secuencias de XENP16377.
- La Figura 106 representa las secuencias de los antígenos CD20 y CD123.
- 55 Figura 107 Determinación por resonancia de plasmón superficial de la afinidad por CD3. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. Se unió covalentemente CD3δ ϵ -Fc humano (Sino Biological) a la superficie del chip. Los artículos de prueba se pasaron a 3,125, 12,5, 50 y 200 nM.
- 60 Figura 108 Determinación por resonancia de plasmón superficial de la afinidad por CD3. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. Se unió covalentemente CD3δ ϵ -Fc (Sino Biological) de macaco cangrejero a la superficie del chip. Los artículos de prueba se pasaron a 3,125, 12,5, 50 y 200 nM.
- 65 Figura 109 Determinación por resonancia de plasmón superficial de la afinidad por CD3. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. Se unió covalentemente CD3δ ϵ -Fc humano (Sino Biological) a la superficie del chip. Los artículos de prueba se pasaron a 31,25, 125, 500 y 2000 nM.

Figura 110 Determinación por resonancia de plasmón superficial de la afinidad por CD3. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. Se unió covalentemente CD3δε-Fc (Sino Biological) de macaco cangrejero a la superficie del chip. Los artículos de prueba se pasaron a 31,25, 125, 500 y 2000 nM.

Figura 111 Determinación por resonancia de plasmón superficial de la afinidad por CD3. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. Se unió covalentemente CD3δε-Fc (Sino Biological) de macaco cangrejero a la superficie del chip. Los artículos de prueba se pasaron a 31,25, 125, 500 y 2000 nM.

Figura 112 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 10 k células Ramos, 250 k PBMC. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. La detección fue por LDH.

Figura 113 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 20 k células Jeko, 200 k PBMC (CD19 agotado). Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. La detección fue por citometría de flujo, específicamente la desaparición de células CD19⁺.

Figura 114 Producción de IL-6 después de 24 h para el experimento descrito en la Figura 113.

Figura 115 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 5 h, 20 k células Jeko, 500 k PBMC (CD19 agotado). Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3. La detección fue por citometría de flujo, específicamente la desaparición de células CD19⁺.

Figura 116 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 20 k células Jeko, 500 k PBMC (CD19 agotado). Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3. La detección fue por citometría de flujo, específicamente la desaparición de células CD19⁺.

Figura 117 Producción de IL-6 después de 24 h para el experimento descrito en la Figura 113.

Figura 118 Ensayo de citotoxicidad de células T redirigidas, incubación de 24 h, 10 k células RPMI8226, 500 k PBMC. Los artículos de prueba son Fab-scFv-Fc anti-CD38 (OKT10_H1L1, OKT10_H1.77_L1.24) x anti-CD3. La detección fue por LDH.

Figura 119 Estudio de agotamiento de Ig en huPBL-SCID. Los artículos de prueba se administraron 1 y 8 días después del injerto de PBMC a 5 mg/kg. La vía de administración fue intraperitoneal. Se tomaron muestras de sangre 14 días después del injerto de PBMC, se procesaron a suero y se analizaron en cuanto a IgM e IgG2 humanas.

Figura 120 Estudio de agotamiento de Ig en huPBL-SCID. Los artículos de prueba se administraron 8 d después del injerto de PBMC a 0,03, 0,3 o 3 mg/kg. La vía de administración fue intraperitoneal. Se tomaron muestras de sangre 14 días después del injerto de PBMC, se procesaron a suero y se analizaron en cuanto a IgM e IgG2 humanas.

La Figura 121 representa las secuencias de CD20 alto C2B8_H1.202_L1.113.

La Figura 122 representa las secuencias de CD20 bajo C2B8_H1L1.

La Figura 123 representa las secuencias de CD123 7G3_H1.109_L1.57.

La Figura 124 muestra una matriz de posibles combinaciones para la invención. Una "A" significa que las CDR de las secuencias de CD3 a las que se hace referencia pueden combinarse con las CDR del TTA en el lado derecho. Es decir, las vhCDR de la secuencia de cadena pesada variable de CD3 H1.30 y las vlCDR de cadena ligera variable de la secuencia de CD3 L1.57 pueden combinarse con las vhCDR de la secuencia de CD38 OKT10 H1.77 y las vlCDR de la secuencia de OKT10L1. 24. Una "B" significa que las CDR de las construcciones de CD3 pueden combinarse con los dominios pesados y ligeros variables del TTA. Es decir, las vhCDR de la secuencia de cadena pesada variable de CD3 H1.30 y las vlCDR de cadena ligera variable de la secuencia de CD3 L1.57 pueden combinarse con la secuencia de dominio pesado variable de CD38 OKT10 H1.77 y la secuencia de OKT10L1.24. Una "C" se invierte, de modo que el dominio pesado variable y el dominio ligero variable de las secuencias de CD3 se usan con las CDR de los TTA. Una "D" es donde se combinan tanto las cadenas pesadas variables como las ligeras variables de cada una. Una "E" es donde se usa el scFv del CD3 con las CDR del TTA, y una "F" es donde el scFv del CD3 se usa con los dominios pesados variables y ligeros variables del dominio de unión a antígeno TTA.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Para que la solicitud se entienda más completamente, a continuación se exponen varias definiciones. Dichas definiciones están destinadas a abarcar los equivalentes gramaticales.

Por "supresión" en el presente documento se entiende una disminución o eliminación de la actividad. Así, por ejemplo, "supresión de la unión a FcγR" significa que la variante de aminoácidos de la región Fc tiene menos del 50 % de unión inicial en comparación con una región Fc que no contiene la variante específica, con menos del 70-80-90-95-98 % de pérdida la actividad de preferencia, y en general, la actividad está por debajo del nivel de unión detectable en un ensayo Biacore. De particular uso en la supresión de la unión a FcγR son los mostrados en la Figura 16.

Por "ADCC" o "citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos", como se usa en el presente documento, se entiende la reacción mediada por células en la que las células citotóxicas no específicas que expresan los FcγR reconocen el anticuerpo unido a una célula diana y posteriormente causan la lisis de la célula diana. La ADCC se correlaciona con la unión a FcγRIIIa; el aumento de la unión a FcγRIIIa conduce a un aumento de la actividad ADCC.

Por "ADCP" o fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpos, como se usa en el presente documento, se entiende la reacción mediada por células en la que las células citotóxicas no específicas que expresan los FcγR reconocen el anticuerpo unido a una célula diana y posteriormente causan la fagocitosis de la célula diana.

Por "modificación" en el presente documento se entiende una sustitución, inserción y/o eliminación de aminoácidos en una secuencia polipeptídica o una alteración de una porción unida químicamente a una proteína. Por ejemplo, una modificación puede ser un carbohidrato alterado o una estructura de PEG unida a una proteína. Por "modificación de aminoácido" en el presente documento se entiende una sustitución, inserción y/o eliminación de aminoácidos en una secuencia polipeptídica. Para mayor claridad, a menos que se indique lo contrario, la modificación de aminoácidos es siempre a un aminoácido codificado por ADN, por ejemplo, los 20 aminoácidos que tienen codones en ADN y ARN.

Por "sustitución de aminoácido" o "sustitución" en el presente documento se entiende el reemplazo de un aminoácido en una posición particular en una secuencia polipeptídica original con un aminoácido diferente. En particular, en algunas modalidades, la sustitución es por un aminoácido que no se encuentra de forma natural en la posición particular, ni de forma natural dentro del organismo ni en ningún organismo. Por ejemplo, la sustitución E272Y se refiere a un polipéptido variante, en este caso una variante de Fc, en la cual se reemplaza el ácido glutámico en la posición 272 con la tirosina. Para mayor claridad, una proteína que se modificó para cambiar la secuencia codificante del ácido nucleico pero no para cambiar el aminoácido inicial (por ejemplo, para intercambiar CGG (codificante de arginina) por CGA (que todavía codifica arginina) para aumentar los niveles de expresión del organismo hospedero) no es una "sustitución de aminoácidos"; es decir, a pesar de la creación de un nuevo gen que codifica la misma proteína, si la proteína tiene el mismo aminoácido en la posición particular con la que comenzó, no es una sustitución de aminoácido.

Por "inserción de aminoácidos" o "inserción", como se usa en el presente documento, se entiende la adición de un aminoácido en una posición particular en una secuencia de polipéptido original. Por ejemplo, -233E o 233E designa una inserción de ácido glutámico después de la posición 233 y antes de la posición 234. Además, -233ADE o A233ADE designa una inserción de AlaAspGlu después de la posición 233 y antes de la posición 234.

Por "eliminación de aminoácido" o "eliminación" como se usa en el presente documento se entiende la eliminación de una secuencia de aminoácido en una posición particular en una secuencia polipeptídica original. Por ejemplo, E233- o E233# o E233() designa una eliminación del ácido glutámico en la posición 233. Además, EDA233- o EDA233 # designa una eliminación de la secuencia GluAspAla que comienza en la posición 233.

Por "proteína variante", o "variante proteica" o "variante", como se usa en el presente documento, se entiende una proteína que difiere de una proteína original en virtud de al menos una modificación de aminoácido. La variante de proteína puede referirse a la proteína en sí, a una composición que comprende la proteína o a la secuencia de aminoácidos que la codifica. Preferentemente, la variante proteica tiene al menos una modificación de aminoácidos en comparación con la proteína original, por ejemplo, de aproximadamente una a aproximadamente setenta modificaciones de aminoácidos, y preferentemente de aproximadamente una a aproximadamente cinco modificaciones de aminoácidos en comparación con la proteína original. Como se describe a continuación, en algunas modalidades el polipéptido original, por ejemplo un polipéptido original de Fc, es una secuencia humana de tipo salvaje, tal como la región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, aunque las secuencias humanas con variantes también pueden servir como "polipéptidos originales", por ejemplo, el híbrido IgG1/2 de la Figura 19. La secuencia variante de la proteína en el presente documento poseerá preferentemente al menos aproximadamente un 80 % de identidad con una secuencia de proteína original, y más preferentemente al menos aproximadamente un 90 % de identidad, más preferentemente al menos aproximadamente un 95-98-99 % de identidad. La proteína variante puede referirse a la proteína variante en sí misma, a las composiciones que comprenden la variante proteica o a la

secuencia de ADN que la codifica. Por consiguiente, por "variante de anticuerpo" o "anticuerpo variante" como se usa en el presente documento se entiende un anticuerpo que difiere de un anticuerpo original en virtud de al menos una modificación de aminoácido, "IgG variante" o "variante de IgG" como se usa en el presente documento significa un anticuerpo que difiere de una IgG original (de nuevo, en muchos casos, de una secuencia de IgG humana) en virtud de al menos una modificación de aminoácido, y "variante de inmunoglobulina" o "inmunoglobulina variante" como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia de inmunoglobulina que difiere de la de una secuencia de inmunoglobulina original en virtud de al menos una modificación de aminoácidos. El término "variante Fc" o "Fc variante", como se usa en el presente documento, se refiere a una proteína que comprende una modificación de aminoácido en un dominio Fc. Las variantes de Fc de la presente invención se definen de acuerdo con las modificaciones de aminoácidos que las componen. Por tanto, por ejemplo, N434S o 434S es una variante de Fc con la sustitución de serina en la posición 434, con respecto al polipéptido Fc original, en donde la numeración está de acuerdo con el índice EU. Del mismo modo, la modificación M428L/N434S define una variante de Fc con las sustituciones M428L y N434S con respecto al polipéptido Fc original. La identidad del aminoácido WT puede no estar especificada, en cuyo caso la variante mencionada anteriormente se denomina 428L/434S. Se observa que el orden en que se proporcionan las sustituciones es arbitrario, es decir, que, por ejemplo, 428L/434S es la misma variante de Fc que M428L/N434S, etc. Para todas las posiciones analizadas en la presente invención que se relacionan con anticuerpos, a menos que se indique lo contrario, la numeración de las posiciones de los aminoácidos está de acuerdo con el índice EU. El índice EU o el índice EU como en Kabat o el esquema de numeración EU se refiere a la numeración del anticuerpo EU (Edelman y otros, 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63: 78-85). La modificación puede ser una adición, eliminación o sustitución. Las sustituciones pueden incluir aminoácidos naturales y, en algunos casos, aminoácidos sintéticos. Los ejemplos incluyen la patente de EE. UU. núm. 6,586,207; los documentos WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin y otros, (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, y otros, (2002), PNAS United States of America 99:11020-11024; y L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10.

Como se usa en el presente documento, "proteína" se entiende como al menos dos aminoácidos unidos covalentemente, lo cual incluye proteínas, polipéptidos, oligopéptidos y péptidos. El grupo peptídico puede comprender aminoácidos naturales y enlaces peptídicos, o estructuras peptidomiméticas sintéticas, es decir, "análogos", tales como peptoides (ver Simon y otros, PNAS USA 89(20):9367 (1992)). Los aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos (por ejemplo, no un aminoácido codificado por el ADN); como apreciarán los expertos en la técnica. Por ejemplo, la homo-fenilalanina, citrulina, ornitina y norleucina se consideran aminoácidos sintéticos para los propósitos de la invención, y pueden utilizarse aminoácidos configurados tanto D- como L- (R o S). Las variantes de la presente invención pueden comprender modificaciones que incluyen el uso de aminoácidos sintéticos incorporados al utilizar, por ejemplo, las tecnologías desarrolladas por Schultz y otros, que incluyen, pero sin limitarse a, los métodos descritos por Cropp y Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson y otros, 2004, Proc. Natl Acad Sci USA 101(2):7566-71, Zhang y otros, 2003, 303(5656):371-3, y Chin y otros, 2003, Science 301(5635):964-7.

Además, los polipéptidos pueden incluir la derivatización sintética de una o más cadenas laterales o terminales, glicosilación, PEGilación, permutación circular, ciclación, enlazadores a otras moléculas, fusión a proteínas o dominios de proteínas y adición de etiquetas o marcadores de péptidos.

Por "residuo" como se usa en el presente documento se entiende una posición en una proteína y su identidad de aminoácido asociada. Por ejemplo, la Asparagina 297 (también denominada Asn297, también denominada N297) es un residuo en la posición 297 en el anticuerpo humano IgG1.

Por "Fab" o "región Fab", como se utiliza en el presente documento, se entienden los polipéptidos que comprenden los dominios de inmunoglobulina VH, CH1, VL y CL. El Fab puede referirse a esta región en aislamiento, o esta región en el contexto de un anticuerpo de longitud completa, fragmento de anticuerpo o proteína de fusión a Fab. Por "Fv" o "fragmento Fv" o "región Fv" como se usa en el presente documento, se entiende un polipéptido que comprende los dominios VL y VH de un solo anticuerpo. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos generalmente están compuestos por dos cadenas.

Por "modificación de subclase de IgG" o "modificación de isotipo" como se usa en el presente documento, se entiende una modificación de aminoácido que convierte un aminoácido de un isotipo de IgG en el aminoácido correspondiente en un isotipo de IgG alineado diferente. Por ejemplo, debido a que la IgG1 comprende una tirosina y la IgG2 una fenilalanina en la posición 296 de la UE, una sustitución F296Y en la IgG2 se considera una modificación de la subclase de la IgG.

Por "modificación de origen no natural", como se usa en el presente documento, se entiende una modificación de aminoácido que no es isotópica. Por ejemplo, debido a que ninguna de las IgG comprende una serina en la posición 434, la sustitución 434S en la IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (o sus híbridos) se considera una modificación de origen no natural.

Por "aminoácido" e "identidad de aminoácidos", como se usa en el presente documento, se entiende uno de los 20 aminoácidos de origen natural que están codificados por el ADN y ARN.

5 Por "función efectora" como se usa en el presente documento se entiende un evento bioquímico que resulta de la interacción de una región Fc de un anticuerpo con un receptor Fc o ligando. Las funciones efectoras incluyen, entre otras, la ADCC, ADCP y CDC.

10 Por "ligando de Fc de IgG", como se usa en el presente documento, se entiende una molécula, preferentemente un polipéptido, de cualquier organismo que se une a la región Fc de un anticuerpo IgG para formar un complejo de ligando Fc/Fc. Los ligandos de Fc incluyen, entre otros, los FcγRI, FcγRII, FcγRIII, FcRn, C1q, C3, lectina de unión a manosa, receptor de manosa, proteína A de estafilococo, proteína G de estreptococo y FcγR viral. Los ligandos de Fc también incluyen homólogos del receptor de Fc (FcRH), los cuales son una familia de receptores de Fc que son homólogos a los FcγR (Davis y otros, 2002, Immunological Reviews 190:123-136). Los ligandos de Fc pueden incluir moléculas no descubiertas que se unen a Fc. Los ligandos de Fc de IgG particulares son los receptores FcRn y Fc gamma. Por "ligando de Fc", como se usa en el presente documento, se entiende una molécula, preferentemente un polipéptido, de cualquier organismo que se une a la región Fc de un anticuerpo para formar un complejo de ligando Fc/Fc.

20 Por "receptor Fc gamma" o "FcγR", como se usa en el presente documento, se entiende cualquier miembro de la familia de las proteínas que se unen a la región Fc del anticuerpo IgG y están codificadas por un gen de FcγR. En los seres humanos, esta familia incluye, pero no se limita a, FcγRI (CD64), que incluye las isoformas FcγRIa, FcγRIb y FcγRIc; FcγRII (CD32), que incluye las isoformas FcγRIIa (que incluye los alotipos H131 y R131), FcγRIIb (que incluye FcγRIIb-1 y FcγRIIb-2) y FcγRIIc; y FcγRIII (CD16), que incluye las isoformas FcγRIIIa (que incluye los alotipos V158 y F158) y FcγRIIIb (que incluye los alotipos FcγRIIIb-NA1 y FcγRIIIb-NA2) (Jefferis y otros, 2002, Immunol Lett 82: 57-65), así como cualquier FcγR o isoformas o alotipos de FcγR humanos no descubiertos. Un FcγR puede ser de cualquier organismo, que incluye, pero sin limitarse a, seres humanos, ratones, ratas, conejos y monos. Los FcγR de ratón incluyen, pero no se limitan al, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) y FcγRIII-2 (CD16-2), así como cualquier FcγR, o isoforma o alotipo de FcγR, de ratón no descubiertos.

30 Por "FcRn" o "receptor Fc neonatal", como se usa en el presente documento, se entiende una proteína que se une a la región Fc del anticuerpo IgG y está codificada al menos en parte por un gen FcRn. El FcRn puede ser de cualquier organismo, que incluye, pero sin limitarse a, humanos, ratones, ratas, conejos y monos. Como se conoce en la técnica, la proteína FcRn funcional comprende dos polipéptidos, a menudo denominados cadena pesada y cadena ligera. La cadena ligera es la beta-2-microglobulina y la cadena pesada está codificada por el gen FcRn. A menos que se indique lo contrario, en el presente documento el FcRn o una proteína FcRn se refiere al complejo de la cadena pesada de FcRn con la beta-2-microglobulina. En la Leyenda de la Figura 83 se muestra una variedad de variantes de FcRn utilizadas para aumentar la unión al receptor FcRn y, en algunos casos, para aumentar la vida media en suero.

40 Por "polipéptido original", como se usa en el presente documento, se entiende un polipéptido de partida que se modifica posteriormente para generar una variante. El polipéptido original puede ser un polipéptido de origen natural, o una variante o versión modificada de un polipéptido de origen natural. El polipéptido original puede referirse al propio polipéptido, a las composiciones que comprenden el polipéptido original, o a la secuencia de aminoácidos que lo codifica. Por consiguiente, por "inmunoglobulina original" como se usa en el presente documento se entiende un polipéptido de inmunoglobulina no modificado que se modifica para generar una variante, y por "anticuerpo original" como se usa en el presente documento, se entiende un anticuerpo no modificado que se modifica para generar un anticuerpo variante. Cabe señalar que "anticuerpo original" incluye anticuerpos comerciales conocidos producidos de forma recombinante como se describe a continuación.

50 Por "Fc" o "región Fc", o "dominio Fc" como se usa en el presente documento, se entiende el polipéptido que comprende la región constante de un anticuerpo que excluye el primer dominio de inmunoglobulina de región constante y, en algunos casos, parte de la bisagra. Por lo tanto, el Fc se refiere a los dos últimos dominios de inmunoglobulina de la región constante de la IgA, IgD e IgG, y los tres últimos dominios de inmunoglobulina de la región constante de la IgE e IgM, y la bisagra flexible N-terminal a estos dominios. Para la IgA e IgM, el Fc puede incluir la cadena J. Para la IgG, el dominio Fc comprende los dominios de inmunoglobulina Cy2 y Cy3 (Cy2 y Cy3) y la región bisagra inferior entre el Cy1 (Cy1) y Cy2 (Cy2). Aunque los límites de la región Fc pueden variar, la región Fc de la cadena pesada de la IgG humana se define generalmente para incluir los residuos C226 o P230 en su carboxilo terminal, en donde la numeración está de acuerdo con el índice EU como en Kabat. En algunas modalidades, como se describe más completamente a continuación, se realizan modificaciones de aminoácidos en la región Fc, por ejemplo para alterar la unión a uno o más receptores FcγR o al receptor FcRn.

Por "región constante pesada" en el presente documento se entiende la porción CH1-bisagra-CH2-CH3 de un anticuerpo.

65 Por "proteína de fusión a Fc" o "inmunoadhesina", en el presente documento se entiende una proteína que comprende una región Fc, generalmente unida (opcionalmente a través de una porción enlazadora, como se

describe en el presente documento) a una proteína diferente, tal como una porción de unión a una proteína diana, como se describe en el presente documento. En algunos casos, un monómero del anticuerpo heterodimérico comprende una cadena pesada de anticuerpo (que incluye un scFv o que incluye además una cadena ligera) y el otro monómero es una fusión de Fc, que comprende un dominio Fc variante y un ligando. En algunas modalidades, estas "mitad anticuerpo - mitad proteínas de fusión" se denominan "Cuerpos de fusión".

Por "posición" como se usa en el presente documento se entiende una ubicación en la secuencia de una proteína. Las posiciones pueden numerarse secuencialmente, o de acuerdo con un formato establecido, por ejemplo, el índice EU para la numeración de los anticuerpos.

Por "antígeno diana", como se usa en el presente documento, se entiende la molécula que está unida específicamente por la región variable de un anticuerpo dado. Un antígeno diana puede ser una proteína, carbohidrato, lípido u otro compuesto químico. A continuación, se describe un gran número de antígenos diana adecuados.

Por "capacidad de concatenación" en el contexto de los monómeros de los anticuerpos heterodiméricos de la invención en el presente documento se entiende que, de forma similar a las dos hebras de ADN que "coinciden", las variantes de heterodimerización se incorporan en cada monómero para preservar la capacidad de "coincidir" para formar heterodímeros. Por ejemplo, si algunas variantes de pl se modifican en el monómero A (por ejemplo, al hacer que el pl sea más alto), las variantes estéricas que son "pares de carga", que también pueden utilizarse no interfieren con las variantes de pl, por ejemplo, las variantes de carga que forman un pl superiores se colocan en la misma "hebra" o "monómero" para preservar ambas funcionalidades. De manera similar, para las variantes "de sesgo" que vienen en pares de un conjunto como se describe más completamente a continuación, el experto en la técnica considerará el pl al decidir en qué hebra o monómero que incorpora un conjunto del par irá, de modo que la separación de pl también se maximice con el uso del pl de los sesgos.

Por "célula diana", como se usa en el presente documento, se entiende una célula que expresa un antígeno diana.

Por "región variable", como se usa en el presente documento, se entiende la región de una inmunoglobulina que comprende uno o más dominios de Ig codificados sustancialmente por cualquiera de los genes V.kappa., V.lamda., y/o VH que conforman los loci genéticos de las inmunoglobulinas kappa, lambda y la cadena pesada, respectivamente.

Por "tipo salvaje o WT" en el presente documento se entiende una secuencia de aminoácidos o una secuencia de nucleótidos que se encuentra en la naturaleza, y que incluye las variaciones alélicas. Una proteína WT tiene una secuencia de aminoácidos o una secuencia de nucleótidos que no se ha modificado intencionalmente.

Los anticuerpos de la presente invención son generalmente aislados o recombinantes. El término "aislado", cuando se usa para describir los diversos polipéptidos descritos en el presente documento, significa un polipéptido previamente identificado y separado y/o recuperado a partir de una célula o cultivo celular, a partir del cual se expresó. Normalmente, un polipéptido aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación. Un "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas. "Recombinante" significa que los anticuerpos se generan con el uso de técnicas de ácidos nucleicos recombinantes en células huésped exógenas.

El término "unión específica" o "se une específicamente a" o es "específico para" un antígeno o un epítipo particular significa una unión que es mediblemente diferente de una interacción no específica. La unión específica puede medirse, por ejemplo, al determinar la unión de una molécula en comparación con la unión de una molécula de control, la cual generalmente es una molécula de estructura similar que no tiene actividad de unión. Por ejemplo, la unión específica puede determinarse por la competencia con una molécula de control que sea similar a la diana.

La unión específica para un antígeno particular o un epítipo puede exhibirse, por ejemplo, por un anticuerpo que tiene una KD para un antígeno o un epítipo de al menos aproximadamente de 10^{-4} M, al menos aproximadamente de 10^{-5} M, al menos aproximadamente de 10^{-6} M, al menos aproximadamente de 10^{-7} M, al menos aproximadamente de 10^{-8} M, al menos aproximadamente de 10^{-9} M, alternativamente al menos aproximadamente de 10^{-10} M, al menos aproximadamente de 10^{-11} M, al menos aproximadamente de 10^{-12} M, o mayor, donde KD se refiere a una tasa de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Normalmente, un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno tendrá una KD que es de 20^{-} , 50^{-} , 100^{-} , 500^{-} , 1000^{-} , 5000^{-} , $10\ 000^{-}$ o más veces mayor para una molécula de control con respecto al antígeno o epítipo.

Además, la unión específica para un antígeno o un epítipo particular puede exhibirse, por ejemplo, por un anticuerpo que tiene una KA o Ka para un antígeno o epítipo de al menos 20^{-} , 50^{-} , 100^{-} , 500^{-} , 1000^{-} , 5000^{-} , $10\ 000^{-}$ o más veces mayor para el epítipo con respecto a un control, donde KA o Ka se refiere a una tasa de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

II Perspectiva general

Se han diseñado y usado anticuerpos biespecíficos que se coacoplan a CD3 y un antígeno tumoral diana para redirigir las células T para que ataquen y lisen las células tumorales diana. Los ejemplos incluyen los formatos BiTE y DART, que se acoplan de forma monovalente a CD3 y un antígeno tumoral. Si bien el enfoque de direccionamiento a CD3 se ha mostrado muy prometedor, un efecto secundario común de tales terapias es la producción asociada de citocinas, que a menudo conduce al síndrome de liberación de citocinas tóxicas. Debido a que el dominio de unión anti-CD3 del anticuerpo biespecífico se acopla a todas las células T, se recluta el subconjunto de células T CD4 de alta producción de citocinas. Además, el subconjunto de células T CD4 incluye células T reguladoras, cuyo reclutamiento y expansión pueden conducir potencialmente a la supresión inmunológica y tener un impacto negativo en la supresión tumoral a largo plazo. Además, estos formatos no contienen dominios Fc y muestran vidas medias en suero muy cortas en los pacientes.

Si bien el enfoque de direccionamiento a CD3 se ha mostrado muy prometedor, un efecto secundario común de tales terapias es la producción asociada de citocinas, que a menudo conduce al síndrome de liberación de citocinas tóxicas. Debido a que el dominio de unión anti-CD3 del anticuerpo biespecífico se acopla a todas las células T, se recluta el subconjunto de células T CD4 de alta producción de citocinas. Además, el subconjunto de células T CD4 incluye células T reguladoras, cuyo reclutamiento y expansión pueden conducir potencialmente a la supresión inmunológica y tener un impacto negativo en la supresión tumoral a largo plazo. Una de estas posibles formas de reducir la producción de citocinas y posiblemente reducir la activación de las células T CD4 es por reducción de la afinidad del dominio anti-CD3 por CD3.

Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente invención proporciona construcciones de anticuerpos que comprenden dominios de unión a antígeno anti-CD3 que son aglutinantes "fuertes" o "de alta afinidad" por CD3 (por ejemplo, un ejemplo son los dominios variables pesados y ligeros representados como H1.30_L1.47 (que incluyen opcionalmente un enlazador cargado según sea apropiado)) y también se unen a CD38. En otras modalidades, la presente invención proporciona construcciones de anticuerpos que comprenden dominios de unión a antígeno anti-CD3 que son aglutinantes "leves" o "de menor afinidad" por CD3. Modalidades adicionales proporcionan construcciones de anticuerpos que comprenden dominios de unión a antígeno anti-CD3 que tienen una afinidad intermedia o "media" por CD3 que también se unen a CD38.

Debe apreciarse que las secuencias anti-CD3 "alta, media, baja" de la presente invención pueden usarse en una variedad de formatos de heterodimerización. Si bien la mayor parte de la descripción en el presente documento usa el formato de heterodímeros de "abrebotellas", estas secuencias pesadas y ligeras variables, así como las secuencias scFv (y las secuencias Fab que comprenden estas secuencias pesadas y ligeras variables) pueden usarse en otros formatos, tales como los que se representan en la Figura 2 de la publicación WO núm. 2014/145806.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona anticuerpos heterodiméricos que se unen a dos antígenos diferentes, por ejemplo, los anticuerpos son "biespecíficos", ya que se unen a dos antígenos diana diferentes, generalmente antígenos tumorales diana (TTA) como se describe a continuación. Estos anticuerpos heterodiméricos pueden unirse a estos antígenos diana de forma monovalente (por ejemplo, hay un dominio de unión a antígeno único tal como un par de dominios pesados variables y ligeros variables) o de forma bivalente (hay dos dominios de unión a antígeno que se unen independientemente al antígeno). Los anticuerpos heterodiméricos de la invención se basan en el uso de diferentes monómeros que contienen sustituciones de aminoácidos que "sesgan" la formación de heterodímeros con respecto a los homodímeros, como se describe más completamente a continuación, junto con "variantes de pl" que permiten la purificación simple de los heterodímeros lejos de los homodímeros, como se describe de manera similar a continuación. Para los anticuerpos biespecíficos heterodiméricos de la invención, la presente invención generalmente se basa en el uso de dominios Fc modificados o variantes que pueden autoensamblarse en células de producción para producir proteínas heterodiméricas, y métodos para generar y purificar dichas proteínas heterodiméricas. **III. Anticuerpos**

La presente descripción se refiere a la generación de anticuerpos biespecíficos que se unen a dos antígenos diferentes, por ejemplo, CD3 y un antígeno tumoral diana tal como CD20, CD38 y CD123, y generalmente son anticuerpos terapéuticos. Como se analiza a continuación, el término "anticuerpo" se usa generalmente. Los anticuerpos que son útiles en la presente invención pueden adoptar varios formatos como se describe en el presente documento, que incluyen los anticuerpos tradicionales, así como los derivados, fragmentos y miméticos de anticuerpos, descritos en el presente documento.

Las unidades estructurales de los anticuerpos tradicionales típicamente comprenden un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto típicamente por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena "ligera" (que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 50-70 kDa). Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. La presente descripción está dirigida a la clase IgG, que tiene varias subclases, que incluyen, pero sin limitarse a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Por "isotipo", como se usa en el presente documento, se entiende cualquiera de las subclases de inmunoglobulinas definidas por las características químicas y antigénicas de sus regiones constantes. Debe entenderse que los anticuerpos terapéuticos también pueden comprender híbridos de isotipos y/o subclases. Por ejemplo, como se muestra en la publicación de EE. UU. 2009/0163699, la presente invención cubre la modificación del pl de híbridos IgG1/G2.

La porción amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento de los antígenos, generalmente referido en la técnica como "dominio Fv" o "región Fv". En la región variable, se agrupan tres lazos para cada uno de los dominios V de la cadena pesada y la cadena ligera para formar un sitio de unión a antígeno. Cada uno de los lazos se conoce como una región determinante de la complementariedad (en lo sucesivo, "CDR"), en la cual la variación en la secuencia de aminoácidos es más significativa. El término "variable" se refiere al hecho de que ciertos segmentos de la región variable difieren ampliamente en la secuencia entre los anticuerpos. La variabilidad dentro de la región variable no se distribuye uniformemente. En cambio, las regiones V consisten en tramos relativamente invariantes llamados regiones marco (FR) de 15-30 aminoácidos separados por regiones más cortas de extrema variabilidad llamadas "regiones hipervariables" que tienen cada una de 9-15 aminoácidos de longitud o más.

Cada VH y VL está compuesta por tres regiones hipervariables ("regiones determinantes de complementariedad", "CDR") y cuatro FR, dispuestas del extremo amino terminal al extremo carboxi terminal en el siguiente orden: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

La región hipervariable generalmente abarca residuos de aminoácidos desde aproximadamente los residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1; "L" denota la cadena ligera), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en la región variable de la cadena ligera y alrededor del 31-35B (HCDR1; "H" indica la cadena pesada), del 50-65 (HCDR2) y del 95-102 (HCDR3) en la región variable de cadena pesada; Kabat y otros, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5ta Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) y/o aquellos residuos que forman un lazo hipervariable (por ejemplo, residuos 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3) en la región variable de cadena ligera y 26-32 (HCDR1), 53-55 (HCDR2) y 96-101 (HCDR3) en la región variable de cadena pesada; Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917. Las CDR específicas de la invención se describen a continuación.

A lo largo de la presente descripción, el sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en el dominio variable (aproximadamente, los residuos del 1-107 de la región variable de la cadena ligera y los residuos del 1-113 de la región variable de cadena pesada) y el sistema de numeración EU para las regiones Fc (por ejemplo, Kabat y otros, supra (1991)).

Se proporciona una gran cantidad de conjuntos de CDR diferentes. En este caso, un "conjunto de CDR completo" comprende las tres CDR ligeras variables y las tres pesadas variables, por ejemplo, una v1CDR1, v1CDR2, v1CDR3, vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3. Estas pueden ser parte de un dominio ligero variable o pesado variable más grande, respectivamente. Además, como se describe más completamente en el presente documento, los dominios pesados variables y ligeros variables pueden estar en cadenas polipeptídicas separadas, cuando se usa una cadena pesada y ligera (por ejemplo, cuando se usan Fab), o en una sola cadena polipeptídica en el caso de secuencias scFv.

Las CDR contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno, o más específicamente, al sitio de unión de los anticuerpos al epítipo. El término "epítipo" se refiere a un determinante que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátipo. Los epítipos son agrupaciones de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y generalmente tienen características estructurales específicas, así como características de carga específicas. Un solo antígeno puede tener más de un epítipo.

El epítipo puede comprender residuos de aminoácidos directamente implicados en la unión (también llamado componente inmunodominante del epítipo) y otros residuos de aminoácidos, que no están directamente implicados en la unión, tales como los residuos de aminoácidos que son bloqueados de manera eficaz por el péptido que se une específicamente al antígeno; en otras palabras, el residuo de aminoácido está dentro de la huella del péptido que se une específicamente al antígeno.

Los epítipos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce mediante los aminoácidos yuxtapuestos espacialmente a partir de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es uno producido por los residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. Los epítipos conformacionales y no conformacionales pueden distinguirse en que la unión al primero, pero no al segundo se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes.

Un epítipo incluye típicamente al menos 3, y más generalmente, al menos 5 o de 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única. Los anticuerpos que reconocen el mismo epítipo pueden verificarse en un inmunoensayo simple que muestra la capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión de otro anticuerpo a un antígeno diana, por ejemplo, un "ensayo de secuestro".

La parte carboxilo terminal de cada cadena define una región constante que es la primariamente responsable de la función efectora. Por otra parte, Kabat y otros colectaron numerosas secuencias primarias de las regiones variables de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras. Basado en el grado de conservación de las secuencias, clasificaron las secuencias primarias individuales en las CDR y las secuencias marco y elaboraron una lista de las mismas (ver SECUENCIAS DE INTERÉS INMUNOLÓGICO, 5ta edición, publicación de los NIH, No. 91-3242, EA Kabat y otros).

En la subclase de inmunoglobulinas IgG, hay varios dominios de inmunoglobulina en la cadena pesada. Por "dominio de inmunoglobulina (Ig)" en el presente documento se entiende una región de una inmunoglobulina que tiene una estructura terciaria distinta. De interés en la presente invención son los dominios de la cadena pesada, que incluyen los dominios pesados constantes (CH) y la región bisagra. En el contexto de los anticuerpos IgG, los isotipos IgG tienen cada uno tres regiones CH. Por consiguiente, los dominios "CH" en el contexto de IgG son los siguientes: "CH1" se refiere a las posiciones 118-220 de acuerdo con el índice EU como en Kabat. El dominio "CH2" se refiere a las posiciones de la 237-340 de acuerdo con el índice EU como en el Kabat, y "CH3" se refiere a las posiciones de la 341-447 de acuerdo con el índice UE como en el Kabat. Como se muestra en el presente documento y se describe a continuación, las variantes de pl pueden estar en una o más de las regiones CH, así como en la región bisagra, que se analiza a continuación.

Cabe señalar que las secuencias representadas en el presente documento comienzan en la región CH1, posición 118; las regiones variables no se incluyen excepto como se indica. Por ejemplo, el primer aminoácido de SEQ ID NO: 2, aunque se designa como posición "1" en el listado de secuencias, corresponde a la posición 118 de la región CH1, de acuerdo con la numeración EU.

Otro tipo de dominio de Ig de la cadena pesada es la región bisagra. Por "bisagra" o "región bisagra" o "región bisagra de anticuerpo" o "región bisagra de inmunoglobulina" se entiende en el presente documento el polipéptido flexible que comprende los aminoácidos entre el primer y el segundo dominio constantes de un anticuerpo. Estructuralmente, el dominio CH1 de la IgG termina en la posición EU 220, y el dominio CH2 de la IgG comienza en el residuo EU 237. De este modo, para la IgG, la bisagra del anticuerpo se define en el presente documento para incluir las posiciones de la 221 (D221 en la IgG1) a la 236 (G236 en la IgG1), en donde la numeración está de acuerdo con el índice EU como en el Kabat. En algunas modalidades, por ejemplo, en el contexto de una región Fc, se incluye la bisagra inferior, y la "bisagra inferior" se refiere generalmente a las posiciones 226 o 230. Como se indica en el presente documento, también pueden prepararse las variantes de pl en la región bisagra.

La cadena ligera generalmente comprende dos dominios, el dominio ligero variable (que contiene las CDR de la cadena ligera y junto con los dominios pesados variables que forman la región Fv), y una región de la cadena ligera constante (a menudo denominada CL o Ck).

Otra región de interés para las sustituciones adicionales, descrita a continuación, es la región Fc.

Se proporcionan diferentes dominios de anticuerpos. Como se describe en el presente documento y se conoce en la técnica, los anticuerpos heterodiméricos de la invención comprenden diferentes dominios dentro de las cadenas pesadas y ligeras, que también pueden solaparse. Estos dominios incluyen, pero no se limitan a, el dominio Fc, el dominio CH1, el dominio CH2, el dominio CH3, el dominio bisagra, el dominio constante pesado (CH1-bisagra-dominio Fc o CH1-bisagra-CH2-CH3), el dominio pesado variable, el dominio ligero variable, el dominio constante ligero, los dominios FAb y los dominios scFv.

Por tanto, el "dominio Fc" incluye el dominio -CH2-CH3 y, opcionalmente, un dominio bisagra. La cadena pesada comprende un dominio pesado variable y un dominio constante, que incluye un dominio CH1-bisagra opcional-Fc que comprende un CH2-CH3. La cadena ligera comprende una cadena ligera variable y el dominio constante ligero.

Algunos anticuerpos comprenden al menos un dominio scFv, que, aunque no es natural, generalmente incluye un dominio pesado variable y un dominio ligero variable, unidos entre sí por un enlazador de scFv. Como se muestra en el presente documento, hay varios enlazadores de scFv adecuados que pueden usarse, que incluyen enlaces peptídicos tradicionales, generados mediante técnicas recombinantes.

El péptido enlazador puede incluir predominantemente los siguientes residuos de aminoácidos: Gly, Ser, Ala o Thr. El péptido enlazador debe tener una longitud adecuada para unir dos moléculas de tal manera que asuman la conformación correcta entre sí para que conserven la actividad deseada. En una modalidad, el enlazador tiene una longitud de aproximadamente 1 a 50 aminoácidos, preferentemente una longitud de aproximadamente 1 a 30 aminoácidos. En una modalidad, pueden usarse enlazadores de 1 a 20 aminoácidos de longitud, en algunas modalidades son útiles los de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 aminoácidos. Los enlazadores útiles incluyen polímeros de glicina-serina, que incluyen, por ejemplo, (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGGS)_n y (GGGS)_n, donde n es un número entero de al menos uno (y generalmente de 3 a 4), polímeros de glicina-alanina, polímeros de alanina-serina y otros enlazadores flexibles. Alternativamente, una variedad de polímeros no proteicos, que incluyen pero sin limitarse al polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polioxialquilenos o copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, pueden utilizarse como enlazadores.

Otras secuencias enlazadoras pueden incluir cualquier secuencia de cualquier longitud del dominio CL/CH1 pero no todos los residuos del dominio CL/CH1; por ejemplo, los primeros 5-12 residuos de aminoácidos de los dominios CL/CH1. Los enlazadores pueden derivarse de la cadena ligera de inmunoglobulina, por ejemplo Ck o Cl. Los enlazadores pueden derivarse de cadenas pesadas de inmunoglobulina de cualquier isotipo, que incluye, por ejemplo, Cy1, Cy2, Cy3, Cy4, Ca1, Ca2, Cδ, Cε y Cμ. Las secuencias enlazadoras también pueden derivarse de

otras proteínas tales como las proteínas similares a Ig (por ejemplo, TCR, FcR, KIR), secuencias derivadas de la región bisagra y otras secuencias naturales de otras proteínas.

El enlazador puede ser un "enlazador de dominio", usado para unir dos dominios cualesquiera como se describe en el presente documento. Si bien puede usarse cualquier enlazador adecuado, muchas modalidades utilizan un polímero de glicina-serina, que incluye, por ejemplo, (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGS)_n y (GGGS)_n, donde n es un número entero de al menos uno (y generalmente de 3 a 4 a 5) así como cualquier secuencia peptídica que permita la unión recombinante de los dos dominios con suficiente longitud y flexibilidad para permitir que cada dominio conserve su función biológica. En algunos casos, y prestando atención a la "capacidad de concatenación", como se describe a continuación, pueden usarse enlazadores de dominio cargados, como se usan en algunas modalidades de enlazadores de scFv.

El enlazador de scFv puede ser un enlazador de scFv cargado, varios de los cuales se muestran en la Figura 33. Por consiguiente, se proporcionan enlazadores de scFv cargados para facilitar la separación en pl entre un primer y un segundo monómero. Es decir, al incorporar un enlazador de scFv cargado, ya sea positivo o negativo (o ambos, en el caso de andamios que usan scFv en diferentes monómeros), esto permite que el monómero que comprende el enlazador cargado altere el pl sin realizar más cambios en los dominios Fc. Estos enlazadores cargados pueden sustituirse en cualquier scFv que contenga enlazadores estándar. De nuevo, como apreciarán los expertos en la técnica, los enlazadores de scFv cargados se usan en la "hebra" o monómero correcto, de acuerdo con los cambios deseados en el pl. Por ejemplo, como se analiza en el presente documento, para hacer un anticuerpo heterodimérico de formato de triple F, se calcula el pl original de la región Fv para cada uno de los dominios de unión a antígeno deseados, y se elige uno para hacer un scFv, y en dependencia del pl, se eligen los enlazadores positivos o negativos.

También pueden usarse enlazadores de dominio cargados para aumentar la separación de pl de los monómeros de la invención y, por tanto, los incluidos en la Figura 33 pueden usarse en cualquier modalidad en el presente documento en la que se utilice un enlazador.

Los anticuerpos pueden ser de longitud completa. Por "anticuerpo de longitud completa" en el presente documento se entiende la estructura que constituye la forma biológica natural de un anticuerpo, que incluye las regiones variables y constantes, incluye una o más modificaciones como se describe en el presente documento, particularmente en los dominios Fc para permitir la formación de la heterodimerización o la purificación de los heterodímeros lejos de los homodímeros. Los anticuerpos de longitud completa generalmente incluyen dominios Fab y Fc, y pueden contener adicionalmente dominios de unión a antígeno adicionales tales como scFv, como se representa generalmente en las figuras.

El anticuerpo puede ser un fragmento de anticuerpo, siempre que contenga al menos un dominio constante que pueda modificarse para producir heterodímeros, tales como la modificación del pl. Otros fragmentos de anticuerpos que pueden usarse incluyen fragmentos que contienen uno o más de los dominios CH1, CH2, CH3, bisagra y CL de la invención, que se han modificado mediante la ingeniería de pl. Por ejemplo, las fusiones a Fc son fusiones de la región Fc (CH2 y CH3, opcionalmente con la región bisagra) fusionadas con otra proteína. Se conocen en la técnica varias fusiones a Fc y pueden mejorarse mediante la adición de las variantes de heterodimerización de la invención. En el presente caso, pueden realizarse fusiones de anticuerpos que comprenden el CH1; CH1, CH2 y CH3; CH2; CH3; CH2 y CH3; CH1 y CH3, y cualquiera o todos pueden prepararse opcionalmente con la región bisagra, al utilizar cualquier combinación de variantes de heterodimerización descritas en el presente documento.

En particular, los formatos representados en la Figura 1 son anticuerpos, generalmente denominados "anticuerpos heterodiméricos", lo que significa que la proteína tiene al menos dos secuencias Fc asociadas autoensambladas en un dominio Fc heterodimérico.

Anticuerpos quiméricos y humanizados

El anticuerpo puede ser una mezcla de diferentes especies, por ejemplo, un anticuerpo quimérico y/o un anticuerpo humanizado. En general, tanto "anticuerpos quiméricos" como "anticuerpos humanizados" se refieren a anticuerpos que combinan regiones de más de una especie. Por ejemplo, los "anticuerpos quiméricos" tradicionalmente comprenden la(s) región(ones) variable(s) de un ratón (o rata, en algunos casos) y la(s) región(ones) constante(s) de un humano. Los "anticuerpos humanizados" generalmente se refieren a anticuerpos no humanos que intercambiaron las regiones marco del dominio variable, por secuencias encontradas en anticuerpos humanos. En general, en un anticuerpo humanizado, el anticuerpo completo, excepto las CDR, está codificado por un polinucleótido de origen humano o es idéntico a dicho anticuerpo, excepto dentro de sus CDR. Las CDR, algunas o todas codificadas por ácidos nucleicos que se originan en un organismo no humano, se injertan en el marco de la lámina beta de una región variable de anticuerpo humano para crear un anticuerpo, cuya especificidad está determinada por las CDR injertadas. La creación de tales anticuerpos se describe, por ejemplo, en el documento WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeyen y otros, 1988, Science 239:1534-1536.

La "retromutación" de los residuos del marco aceptor seleccionado a los residuos del donante correspondiente, se requiere a menudo para recuperar la afinidad que se pierde en la construcción injertada inicial (US 5530101; US

5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213). El anticuerpo humanizado también comprenderá óptimamente al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina, típicamente la de una inmunoglobulina humana, y por lo tanto comprenderá típicamente una región Fc humana. Los anticuerpos humanizados también pueden generarse con el uso de ratones con un sistema inmunológico modificado genéticamente. Roque y otros, 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654.

Una variedad de técnicas y métodos para humanizar y remodelar anticuerpos no humanos se conocen bien en la técnica (ver Tsurushita y Vasquez, 2004, *Humanization of Monoclonal Antibodies*, *Molecular Biology of B Cells*, 533-545, Elsevier Science (EE. UU.) y referencias citadas en el mismo).

Los métodos de humanización incluyen, entre otros, los métodos descritos en Jones y otros, 1986, *Nature* 321:522-525; Riechmann y otros, 1988; *Nature* 332:323-329; Verhoeven y otros, 1988, *Science*, 239:1534-1536; Queen y otros, 1989, *Proc Natl Acad Sci, USA* 86:10029-33; He y otros, 1998, *J. Immunol.* 160: 1029-1035; Carter y otros, 1992, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4285-9; Presta y otros, 1997, *Cancer Res.* 57(20):4593-9; Gorman y otros, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4181-4185; O'Connor y otros, 1998, *Protein Eng* 11:321-8.

La humanización u otros métodos para reducir la inmunogenicidad de regiones variables de anticuerpos no humanos pueden incluir métodos de remodelación de superficie, como se describe, por ejemplo, en Roguska y otros, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:969-973.

A veces, el anticuerpo original ha madurado en afinidad, como se conoce en la técnica. Se pueden emplear métodos basados en estructura para la humanización y maduración de la afinidad, por ejemplo, como se describe en el documento US2006-0008883. Pueden emplearse métodos basados en selección para humanizar y/o madurar la afinidad de regiones variables de anticuerpos, que incluyen, pero sin limitarse a, los métodos descritos en Wu y otros, 1999, *J. Mol. Biol.* 294:151-162; Baca y otros, 1997, *J. Biol. Chem.* 272(16):10678-10684; Rosok y otros, 1996, *J. Biol. Chem.* 271(37): 22611-22618; Rader y otros, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 8910-8915; Krauss y otros, 2003, *Protein Engineering* 16(10):753-759. Otros métodos de humanización pueden involucrar el injerto de solo partes de las CDR, que incluyen, pero sin limitarse a, los métodos descritos en Tan y otros, 2002, *J. Immunol.* 169:1119-1125; De Pascalis y otros, 2002, *J. Immunol.* 169:3076-3084.

IV. Anticuerpos heterodiméricos

Se proporcionan anticuerpos heterodiméricos que se basan en el uso de dos secuencias de Fc variantes de cadena pesada diferentes, que se autoensamblarán para formar dominios Fc heterodiméricos y anticuerpos heterodiméricos.

La presente invención está dirigida a nuevas construcciones para proporcionar anticuerpos heterodiméricos que permiten la unión a más de un antígeno o ligando, por ejemplo, para permitir la unión biespecífica. Las construcciones de anticuerpos heterodiméricos se basan en la naturaleza de autoensamblaje de los dos dominios Fc de las cadenas pesadas de los anticuerpos, por ejemplo, dos "monómeros" que se ensamblan en un "dímero". Los anticuerpos heterodiméricos se preparan por alteración de la secuencia de aminoácidos de cada monómero, como se analiza más completamente a continuación. Por tanto, la presente invención se dirige generalmente a la creación de anticuerpos heterodiméricos que pueden coacoplarse a antígenos de varias formas, en base a variantes de aminoácidos en las regiones constantes que son diferentes en cada cadena para promover la formación de heterodímeros y/o permitir la facilidad de purificación de los heterodímeros respecto a los homodímeros.

Se proporcionan anticuerpos biespecíficos. Un problema en curso en las tecnologías de anticuerpos es el deseo de anticuerpos "biespecíficos" que se unan a dos antígenos diferentes simultáneamente, lo que permite en general que los diferentes antígenos se acerquen y produzcan nuevas funcionalidades y nuevas terapias. En general, estos anticuerpos se fabrican mediante la inclusión de genes para cada cadena ligera y pesada en las células hospederas. Esto generalmente da como resultado la formación del heterodímero (A-B) deseado, así como los dos homodímeros (A-A y B-B (sin incluir los aspectos heterodiméricos de cadena ligera)). Sin embargo, un obstáculo principal en la formación de anticuerpos biespecíficos es la dificultad de purificar los anticuerpos heterodiméricos aparte de los anticuerpos homodiméricos y/o sesgar la formación del heterodímero sobre la formación de los homodímeros.

Hay varios mecanismos que pueden usarse para generar los heterodímeros. Además, como apreciarán los expertos en la técnica, estos mecanismos pueden combinarse para garantizar una alta heterodimerización. Por tanto, las variantes de aminoácidos que conducen a la producción de heterodímeros se denominan "variantes de heterodimerización". Como se analiza a continuación, las variantes de heterodimerización pueden incluir variantes estéricas (por ejemplo, las variantes de "botones y ojales" o "de sesgo" descritas a continuación y las variantes de "pares de carga" descritas a continuación), así como las "variantes de pI", las cuales permiten la purificación de homodímeros lejos de la de los heterodímeros. El documento WO2014/145806 al que se hace referencia en el análisis a continuación, describe "variantes de heterodimerización", los mecanismos útiles para la heterodimerización incluyen "botones y ojales" ("KIH"; a veces en el presente documento como variantes "de sesgo" (ver el análisis en el documento WO2014/145806), "orientación electrostática" o "pares de carga" como se describe en el documento WO2014/145806, variantes de pI como se describe en el documento WO2014/145806 y variantes generales adicionales de Fc como se describe en el documento WO2014/145806 y a continuación.

Hay varios mecanismos básicos que pueden facilitar la purificación de anticuerpos heterodiméricos; uno se basa en el uso de variantes de pl, de modo que cada monómero tenga un pl diferente, lo que permite la purificación isoelectrica de proteínas diméricas A-A, A-B y B-B. Alternativamente, algunos formatos de andamios, como el formato de "triple F", también permiten la separación en función del tamaño. Como se describe con más detalle a continuación, también es posible "sesgar" la formación de los heterodímeros con respecto a los homodímeros. Por tanto, una combinación de variantes de heterodimerización estéricas y de pl o de variantes de par de carga, encuentran un uso particular en la invención.

Se proporcionan las que incluyen variantes de sesgo, que fomentan la formación de heterodimerización sobre la formación de homodimerización, junto con variantes de pl, que aumentan la diferencia de pl entre los dos monómeros.

Además, como se describe más completamente a continuación, en dependencia del formato del anticuerpo heterodímero, las variantes de pl pueden estar contenidas dentro de los dominios constante y/o Fc de un monómero, o pueden usarse enlazadores cargados, ya sean enlazadores de dominio o enlazadores de scFv. Es decir, los andamios que utilizan scFv(s) tales como el formato Triple F pueden incluir enlazadores de scFv cargados (positivos o negativos), que dan un impulso adicional de pl con fines de purificación. Como apreciarán los expertos en la técnica, algunos formatos Triple F son útiles con solo enlazadores de scFv cargados y sin ajustes de pl adicionales, aunque la invención proporciona variantes de pl que están en uno o ambos monómeros, y/o también enlazadores de dominio cargados. Además, la modificación de aminoácidos adicionales para funcionalidades alternativas también puede conferir cambios de pl, tales como variantes de Fc, FcRn y KO.

Si se utiliza pl como mecanismo de separación para permitir la purificación de proteínas heterodiméricas, se pueden introducir variantes de aminoácidos en uno o ambos polipéptidos monoméricos; es decir, el pl de uno de los monómeros (denominado en el presente documento por simplicidad como "monómero A") puede modificarse respecto al monómero B, o cambiar tanto el monómero A como el B, con aumento del pl del monómero A y disminución del pl de monómero B. Como se describe más completamente a continuación, los cambios del pl de uno o ambos monómeros pueden realizarse al eliminar o añadir un residuo cargado (por ejemplo, un aminoácido neutro se reemplaza por un residuo de aminoácido cargado positiva o negativamente, por ejemplo, de glicina a ácido glutámico), cambiar un residuo cargado de positivo o negativo a la carga opuesta (de ácido aspártico a lisina) o cambiar un residuo cargado a un residuo neutro (por ejemplo, la pérdida de una carga; de lisina a serina). Varias de estas variantes se muestran en las figuras.

Se crea un cambio suficiente en el pl en al menos uno de los monómeros de modo que los heterodímeros puedan separarse de los homodímeros. Como apreciarán los expertos en la técnica, y como se analiza a continuación, esto puede realizarse mediante el uso de una región constante de cadena pesada de "tipo salvaje" y una región variante modificada para aumentar o disminuir su pl (wt A- +B o wt A - -B), o al aumentar una región y disminuir la otra región (A + -B- o A- B+).

Se proporcionan variantes de aminoácidos en las regiones constantes de los anticuerpos que están dirigidas a alterar el punto isoelectrico (pl) de al menos uno, si no ambos, de los monómeros de una proteína dimérica para formar "anticuerpos de pl" mediante la incorporación de sustituciones de aminoácidos ("variantes de pl" o "sustituciones de pl") en uno o ambos monómeros. Como se muestra en el presente documento, la separación de los heterodímeros de los dos homodímeros puede lograrse si los pl de los dos monómeros difieren en tan solo 0,1 unidades de pH, con 0,2, 0,3, 0,4 y 0,5 o más, todos usados en la presente invención.

Como apreciarán los expertos en la técnica, el número de variantes de pl que se incluirán en cada uno o ambos monómeros para obtener una buena separación dependerá en parte del pl inicial de los componentes, por ejemplo en el formato triple F, el pl inicial del scFv y Fab de interés. Es decir, para determinar qué monómero modificar o en qué "dirección" (por ejemplo, más positiva o más negativa), se calculan las secuencias Fv de los dos antígenos diana y se toma una decisión a partir de ahí. Como se conoce en la técnica, los diferentes Fv tendrán diferentes pl de partida, los cuales se explotan en la presente invención. En general, como se describe en el presente documento, los pl se modifican para dar como resultado una diferencia de pl total de cada monómero de al menos aproximadamente 0,1 logaritmos, y de preferencia de 0,2 a 0,5 como se describe en el presente documento.

Además, como apreciarán los expertos en la técnica y se describe en el presente documento, en algunas modalidades, los heterodímeros pueden separarse de los homodímeros en función del tamaño. Como se muestra en la Figura 1, por ejemplo, varios de los formatos permiten la separación de heterodímeros y homodímeros en función del tamaño.

En el caso de que se usen variantes de pl para lograr la heterodimerización, mediante el uso de la(s) región(ones) constante(s) de la(s) cadena(s) pesada(s), se proporciona un enfoque más modular para diseñar y purificar proteínas biespecíficas, que incluyen los anticuerpos. Por tanto, en algunas modalidades, las variantes de heterodimerización (que incluyen las variantes de heterodimerización de sesgo y de purificación) no se incluyen en las regiones variables, de modo que cada anticuerpo individual debe modificarse. Además, la posibilidad de inmunogenicidad resultante de las variantes de pl se reduce significativamente al importar variantes de pl de

diferentes isotipos de IgG de modo que el pl se cambie sin introducir una inmunogenicidad significativa. Por tanto, un problema adicional a resolver es la elucidación de los dominios constantes de pl bajo con alto contenido de secuencia humana, por ejemplo, la minimización o evitación de los residuos no humanos en cualquier posición particular.

Un beneficio secundario que puede ocurrir con esta modificación de pl es también la extensión de la vida media en suero y el aumento de la unión al FcRn. Es decir, como se describe en el documento US20120028304, la reducción del pl de los dominios constantes de anticuerpos (que incluyen los que se encuentran en los anticuerpos y las fusiones de Fc) puede conducir a una retención en suero más prolongada in vivo. Estas variantes de pl para aumentar la vida media en suero también facilitan los cambios del pl para la purificación.

Además, cabe señalar que las variantes de pl de las variantes de heterodimerización brindan un beneficio adicional para el proceso de análisis y control de calidad de los anticuerpos biespecíficos, ya que la capacidad de eliminar, minimizar y distinguir cuando los homodímeros están presentes es significativa. De manera similar, es importante la capacidad de evaluar de manera confiable la reproducibilidad de la producción de anticuerpos heterodiméricos.

Variantes de heterodimerización

Se proporcionan proteínas heterodiméricas, que incluyen anticuerpos heterodiméricos en una variedad de formatos, que utilizan variantes heterodiméricas para permitir la formación y/o purificación de heterodímeros separados de los homodímeros.

Hay varios pares adecuados de conjuntos de variantes de sesgo de heterodimerización. Estas variantes vienen en "pares" de "conjuntos". Es decir, un conjunto del par se incorpora al primer monómero y el otro conjunto del par se incorpora al segundo monómero. Cabe señalar que estos conjuntos no se comportan necesariamente como variantes de "botones en ojales", con una correspondencia uno a uno entre un residuo en un monómero y un residuo en el otro; es decir, estos pares de conjuntos forman una interfaz entre los dos monómeros que fomenta la formación de heterodímeros y desalienta la formación de homodímeros, lo que permite que el porcentaje de heterodímeros que se forman espontáneamente en condiciones biológicas sea superior al 90 %, en lugar del esperado 50 % (25 % de homodímeros A/A:50 % de heterodímero A/B:25 % de homodímero B/B).

Variantes estéricas

La formación de heterodímeros puede facilitarse mediante la adición de variantes estéricas. Es decir, al cambiar los aminoácidos en cada cadena pesada, es más probable que diferentes cadenas pesadas se asocien para formar la estructura heterodimérica que para formar homodímeros con las mismas secuencias de aminoácidos del Fc. Las variantes estéricas adecuadas se incluyen en la Figura 29.

Un mecanismo se denomina generalmente en la técnica "botones y ojales", refiriéndose a la modificación de aminoácidos que crea influencias estéricas para favorecer la formación de heterodímeros y desfavorecer la formación de homodímeros también puede usarse opcionalmente; esto a veces se denomina "botones y ojales", como se describe en Ridgway y otros, Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell y otros, J. Mol. Biol. 1997 270:26; patente de EE. UU. núm. 8,216,805. Las Figuras identifican una serie de pares de "monómero A - monómero B" que se basan en los "botones y ojales". Además, como se describe en Merchant y otros, Nature Biotech. 16:677 (1998), estas mutaciones de "botones y ojales" pueden combinarse con enlaces disulfuro para sesgar la formación hacia la heterodimerización.

Un mecanismo adicional útil en la generación de heterodímeros a veces se denomina "orientación electrostática", como se describe en Gunasekaran y otros, J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)). Esto a veces se denomina en el presente documento "pares de carga". En esta modalidad, se usan electrostáticos para sesgar la formación hacia la heterodimerización. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos también pueden tener un efecto sobre el pl y, por lo tanto, sobre la purificación y, por lo tanto, en algunos casos también podrían considerarse variantes de pl. Sin embargo, como estos se generaron para forzar la heterodimerización y no se utilizaron como herramientas de purificación, se clasifican como "variantes estéricas". Estos incluyen, entre otras, las modificaciones D221E/P228E/L368E emparejadas con D221R/P228R/K409R (por ejemplo, estos son "conjuntos correspondientes de monómeros) y C220E/P228E/368E emparejadas con C220R/E224R/P228R/K409R.

Variantes de monómero A y monómero B adicionales que pueden combinarse con otras variantes, opcional e independientemente en cualquier cantidad, tales como las variantes de pl descritas en el presente documento u otras variantes estéricas que se muestran en la Figura 37 del documento US 2012/0149876.

Las variantes estéricas descritas en el presente documento pueden incorporarse opcional e independientemente con cualquier variante de pl (u otras variantes tales como variantes de Fc, variantes de FcRn, etc.) en uno o ambos monómeros, y pueden incluirse o excluirse independiente y opcionalmente de las proteínas del invención.

En la Figura 29 se encuentra una lista de variantes de sesgo adecuadas, y la Figura 34 muestra algunos pares de utilidad particular en muchas modalidades. De uso particular en muchas modalidades son los pares de conjuntos que incluyen, pero sin limitarse a, S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L y K370S : S364K/E357Q. En términos de nomenclatura, el par "S364K/E357Q: L368D/K370S "significa que uno de los monómeros tiene el conjunto de variante doble S364K/E357Q y el otro tiene el conjunto de variante doble L368D/K370S.

Variantes de pl (punto isoeléctrico) para los heterodímeros

En general, como apreciarán los expertos en la técnica, existen dos categorías generales de las variantes de pl: las que aumentan el pl de la proteína (cambios básicos) y las que disminuyen el pl de la proteína (cambios ácidos). Como se describe en el presente documento, pueden realizarse todas las combinaciones de estas variantes: un monómero puede ser de tipo salvaje, o una variante que no muestra un pl significativamente diferente del de tipo salvaje, y el otro puede ser más básico o más ácido. Alternativamente, cada monómero se cambia, de uno a más básico y de uno a más ácido.

Las combinaciones preferidas de variantes de pl se muestran en la Figura 30. Como se describe en el presente documento y se muestra en las figuras, estos cambios se muestran con respecto a la IgG1, pero todos los isotipos pueden alterarse de esta manera, así como los híbridos de los isotipos. En el caso de que el dominio constante de la cadena pesada sea de IgG2-4, también pueden usarse R133E y R133Q.

Variantes de cadenas ligeras de heterodímeros de anticuerpos

En el caso de los heterodímeros basados en anticuerpos, por ejemplo, cuando al menos uno de los monómeros comprende una cadena ligera además del dominio de la cadena pesada, también pueden prepararse variantes de pl en la cadena ligera. Las sustituciones de aminoácidos para reducir el pl de la cadena ligera incluyen, pero no se limitan a, K126E, K126Q, K145E, K145Q, N152D, S156E, K169E, S202E, K207E y la adición del péptido DEDE en el extremo c-terminal de la cadena ligera. Los cambios en esta categoría basados en la cadena ligera lambda constante incluyen una o más sustituciones en R108Q, Q124E, K126Q, N138D, K145T y Q199E. Además, también puede aumentarse el pl de las cadenas ligeras.

Variantes isotópicas

Además, los anticuerpos se basan en la "importación" de aminoácidos de pl en posiciones particulares de un isotipo de IgG a otro, lo que reduce o elimina así la posibilidad de que se introduzca una inmunogenicidad no deseada en las variantes. Varios de estos se muestran en la Figura 21 de la publicación de EE. UU. 2014/0370013. Es decir, la IgG1 es un isotipo común para los anticuerpos terapéuticos por una variedad de razones, que incluye una función efectora alta. Sin embargo, la región constante pesada de la IgG1 tiene un pl más alto que el de IgG2 (8,10 frente a 7,31). Al introducir residuos de IgG2 en posiciones particulares en el esqueleto de la IgG1, el pl del monómero resultante disminuye (o aumenta) y, además, exhibe una vida media en suero más prolongada. Por ejemplo, la IgG1 tiene una glicina (pl 5,97) en la posición 137 y la IgG2 tiene un ácido glutámico (pl 3,22); la importación del ácido glutámico afectará al pl de la proteína resultante. Como se describe a continuación, generalmente se requieren varias sustituciones de aminoácidos para afectar significativamente el pl del anticuerpo variante. Sin embargo, cabe señalar que, como se analiza a continuación, que incluso los cambios en las moléculas de IgG2 permiten un aumento de la vida media en suero.

Alternativamente, se realizan cambios de aminoácidos no isotópicos, ya sea para reducir el estado de carga general de la proteína resultante (por ejemplo, mediante el cambio de un aminoácido de pl más alto por un aminoácido de pl más bajo), o para permitir adaptaciones en la estructura para la estabilidad, etc. como se describe con más detalle a continuación.

Además, mediante la modificación de pl tanto de los dominios constantes pesados como ligeros, pueden verse cambios significativos en cada monómero del heterodímero. Como se analiza en el presente documento, el hecho de que los pl de los dos monómeros difieran en al menos 0,5 puede permitir la separación mediante una cromatografía de intercambio iónico o enfoque isoeléctrico u otros métodos sensibles al punto isoeléctrico.

Cálculo del pl

El pl de cada monómero puede depender del pl del dominio constante de la cadena pesada variante y del pl del monómero total, que incluye el dominio constante de la cadena pesada variante y la pareja de fusión. Por tanto, en algunas modalidades, el cambio en pl se calcula en función del dominio constante de la cadena pesada variante, con el uso del gráfico de la Figura 19 de la publicación de EE. UU. 2014/0370013. Como se analiza en el presente documento, se decide generalmente cual monómero modificar por el pl inherente de las regiones Fv y del andamio. Alternativamente, puede compararse el pl de cada monómero.

Variantes de pl que también confieren una mejor unión a FcRn in vivo

En el caso donde la variante de pl disminuye el pl del monómero, este pueden tener el beneficio adicional de mejorar la retención en el suero in vivo.

Aunque todavía se encuentran en estudio, se cree que las regiones Fc tienen vidas medias más largas in vivo, porque la unión al FcRn a pH 6 en un endosoma secuestra el Fc (Ghetie y Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598).

Después, el compartimento endosómico recicla el Fc a la superficie celular. Una vez que el compartimento se abre al espacio extracelular, el pH más alto, ~7,4, induce la liberación de Fc de nuevo a la sangre. En ratones, Dall 'Acqua y otros mostró que los mutantes de Fc con un aumento de la unión a FcRn a pH 6 y pH 7,4 en realidad tenían concentraciones séricas reducidas y la misma vida media que el Fc de tipo salvaje (Dall 'Acqua y otros 2002, J. Immunol. 169: 5171-5180).

Se cree que la mayor afinidad del Fc por el FcRn a pH 7,4 prohíbe la liberación del Fc de vuelta a la sangre. Por lo tanto, las mutaciones del Fc que aumentarán la vida media del Fc in vivo aumentarán idealmente la unión al FcRn a un pH más bajo mientras aún permiten la liberación del Fc a un pH más alto. El aminoácido histidina cambia su estado de carga en el rango de pH de 6,0 a 7,4. Por lo tanto, no es sorprendente encontrar residuos de His en posiciones importantes en el complejo Fc/FcRn.

Recientemente se sugirió que los anticuerpos con regiones variables que tienen puntos isoeléctricos más bajos también pueden tener vidas medias en suero más largas (Igawa y otros, 2010 PEDS. 23(5): 385-392). Sin embargo, el mecanismo de esto aún no se conoce bien. Además, las regiones variables difieren de un anticuerpo a otro. Las variantes de la región constante con un pl reducido y una vida media extendida proporcionarían un enfoque más modular para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos, como se describe en el presente documento.

Variantes de Fc adicionales para una funcionalidad adicional

Además de las variantes de aminoácidos de pl, hay una serie de modificaciones útiles de aminoácidos de Fc que pueden realizarse por una variedad de razones, que incluyen, pero sin limitarse a, la alteración de la unión a uno o más receptores FcγR, la unión alterada a los receptores FcRn, etc.

Por consiguiente, las proteínas pueden incluir modificaciones de aminoácidos, que incluyen las variantes de heterodimerización descritas en el presente documento, lo que incluye las variantes de pl y las variantes estéricas. Cada conjunto de variantes puede incluirse o excluirse independiente y opcionalmente de cualquier proteína heterodimérica particular.

Variantes de FcγR

Por consiguiente, hay varias sustituciones de Fc útiles que pueden realizarse para alterar la unión a uno o más de los receptores FcγR. Pueden ser útiles las sustituciones que dan como resultado un aumento de la unión así como una disminución de la unión. Por ejemplo, se sabe que el aumento de la unión a Fc RIIa generalmente da como resultado un aumento de la ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos; la reacción mediada por células en la que las células citotóxicas inespecíficas que expresan los FcγR reconocen el anticuerpo unido a una célula diana y posteriormente causan la lisis de la célula diana). De manera similar, la disminución de la unión a FcγRIIb (un receptor inhibidor) también puede ser beneficiosa en algunas circunstancias. Las sustituciones de aminoácidos que son útiles en la presente invención incluyen las enumeradas en los documentos US2006-0024298 (particularmente la Figura 41), US2006-0121032, US2006-0235208, US2007-014817. Las variantes particulares que encuentran un uso incluyen, entre otras, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V y 299T.

Además, hay sustituciones de Fc adicionales que son útiles para aumentar la unión al receptor FcRn y aumentar la vida media en suero, como se describe específicamente en el documento US20090163699 que incluyen, pero sin limitarse a, 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I o V/434S, 436V/428L y 259I/308F/428L.

Variantes de supresión

De manera similar, otra categoría de variantes funcionales son las variantes de "supresión de FcγR" o las variantes de "desactivación génica de Fc (FcKO o KO)". En estas modalidades, para algunas aplicaciones terapéuticas, es deseable reducir o eliminar la unión normal del dominio Fc a uno o más o todos los receptores Fcγ (por ejemplo, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, etc.) para evitar mecanismos de acción adicionales. Es decir, por ejemplo, en muchas modalidades, particularmente en el uso de anticuerpos biespecíficos que se unen a CD3 de forma monovalente, generalmente es conveniente suprimir la unión a FcγRIIIa para eliminar o reducir significativamente la actividad ADCC, en donde uno de los dominios Fc comprende una o más variantes de supresión de receptor Fcγ. Estas variantes de supresión se representan en la Figura 31, y cada una puede incluirse o excluirse independiente y opcionalmente, con aspectos preferidos con el uso de variantes de supresión seleccionadas del grupo que consiste en G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K,

E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G y E233P/L234V/L235A/G236del. Cabe señalar que las variantes de supresión a las que se hace referencia en el presente documento suprimen la unión a Fc γ R pero generalmente no la unión a FcRn.

5 Combinación de variantes heterodiméricas y de Fc

Como apreciarán los expertos en la técnica, todas las variantes de heterodimerización mencionadas (que incluyen las variantes de sesgo y/o pl) pueden combinarse opcional e independientemente de cualquier forma, siempre que conserven su "capacidad de concatenación" o "división en monómeros". Además, todas estas variantes pueden

En el caso de pl pueden generarse diferentes combinaciones, siguiendo la regla básica de alterar la diferencia de pl entre dos monómeros para facilitar la purificación.

Además, cualquiera de las variantes de heterodimerización, sesgo y pl, también se combina independiente y opcionalmente con variantes de supresión de Fc, variantes de Fc, variantes de FcRn, como se describe generalmente en el presente documento.

Formatos útiles de la invención

Como apreciarán los expertos en la técnica y se analizará más completamente a continuación, las proteínas de fusión heterodiméricas pueden adoptar una amplia variedad de configuraciones, como se representa generalmente en las Figuras 1. Algunas figuras representan configuraciones de "un solo extremo", donde hay un tipo de especificidad en un "brazo" de la molécula y una especificidad diferente en el otro "brazo". Otras figuras representan configuraciones de "extremos dobles", donde hay al menos un tipo de especificidad en la "parte superior" de la molécula y una o más especificidades diferentes en la "parte inferior" de la molécula. Por tanto, la presente invención está dirigida a nuevas composiciones de inmunoglobulina que se coacoplan a un primer y un segundo antígeno diferentes.

Como apreciarán los expertos en la técnica, el heterodímero puede tener diferentes valencias así como ser biespecífico. Es decir, los anticuerpos heterodiméricos de la invención pueden ser bivalentes y biespecíficos, en donde un antígeno tumoral diana (por ejemplo, CD3) se une a un dominio de unión y el otro antígeno tumoral diana (por ejemplo, CD20, CD19, CD38, CD123, etc.) se une a un segundo dominio de unión. Los anticuerpos heterodiméricos también pueden ser trivalentes y biespecíficos, en donde el primer antígeno se une a dos dominios de unión y el segundo antígeno a un segundo dominio de unión. Como se describe en el presente documento, cuando CD3 es uno de los antígenos diana, es preferible que el CD3 se una solo de forma monovalente, para reducir los posibles efectos secundarios.

Se proporcionan dominios de unión a antígeno anti-CD3 en combinación con dominios de unión a antígeno anti-antígeno tumoral diana (TTA). Como apreciarán los expertos en la técnica, puede usarse cualquier colección de CDR anti-CD3, dominios ligeros variables y pesados variables anti-CD3, Fab y scFv como se representa en cualquiera de las Figuras (ver particularmente las Figuras 2 a 7 y la Figura 68). De manera similar, puede usarse cualquiera de los dominios de unión a antígeno anti-TTA, por ejemplo, pueden usarse dominios de unión a antígeno anti-CD38, anti-CD20, anti-CD19 y anti-CD123, ya sean CDR, dominios ligeros variables y pesados variables, Fab y scFv como se representa en cualquiera de las Figuras, opcional e independientemente, combinados en cualquier combinación.

Formato de abrebotellas

Un andamio heterodimérico de utilidad particular en la presente invención es el formato de andamio "triple F" o "abrebotellas" como se muestra en la Figura 1A, A y B. En esta modalidad, una cadena pesada del anticuerpo contiene un Fv de cadena sencilla ("scFv", como se define a continuación) y la otra cadena pesada es un formato FAb "normal", que comprende una cadena pesada variable y una cadena ligera. Esta estructura a veces se denomina en el presente documento formato "triple F" (scFv-FAb-Fc) o formato de "abrebotellas", debido a una similitud visual aproximada con un abrebotellas (ver la Figura 1). Las dos cadenas se aproximan mediante el uso de variantes de aminoácidos en las regiones constantes (por ejemplo, el dominio Fc, el dominio CH1 y/o la región bisagra) que promueven la formación de anticuerpos heterodiméricos como se describe más completamente a continuación.

Hay varias ventajas distintas en el actual formato de "triple F". Como se conoce en la técnica, los análogos de anticuerpos que se basan en dos construcciones scFv a menudo tienen problemas de estabilidad y agregación, que pueden aliviarse en la presente invención mediante la adición de un apareamiento "regular" de cadenas pesadas y ligeras. Además, a diferencia de los formatos que se basan en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, no hay problema con el apareamiento incorrecto de cadenas pesadas y ligeras (por ejemplo, apareamiento de la pesada 1 con la ligera 2, etc.).

Muchos anticuerpos descritos en el presente documento se basan en general en el formato de abrebotellas que comprende un primer monómero que comprende un scFv, que comprende un dominio pesado variable y uno ligero variable, unidos covalentemente con el uso de un enlazador de scFv (cargado, en muchos pero no todos los casos), donde el scFv se une covalentemente al extremo N-terminal de un primer dominio Fc generalmente a través de un enlazador de dominio (que, como se describe en el presente documento, puede estar sin carga o cargado). El segundo monómero del formato de abrebotellas es una cadena pesada y la composición comprende además una cadena ligera.

En general, el scFv es el dominio que se une al CD3 y el Fab de las cadenas pesadas y ligeras se une al otro TTA. Además, los dominios Fc de la invención generalmente comprenden variantes de sesgo (por ejemplo, un conjunto de sustituciones de aminoácidos como se muestra en la Figura 29 y la Figura 34, las variantes de sesgo particularmente útiles se seleccionan del grupo que consiste en S364K/E357Q: L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L y K370S : S364K/E357Q), opcionalmente variantes de supresión (que incluyen las mostradas en la Figura 31), enlazadores de scFv opcionalmente cargados (que incluyen los mostrados en la Figura 33) y la cadena pesada comprende variantes de pl (que incluye las mostradas en la Figura 30).

Se proporcionan formatos de abrebotellas donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestra en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos de abrebotellas con dominios de unión a antígeno CD38 en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las figuras, que incluyen las Figuras 8 a 10.

Se proporcionan formatos de abrebotellas con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos de abrebotellas con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos de abrebotellas con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras. Formato mAb-Fv

Un andamio heterodimérico es el formato mAb-Fv que se muestra en la Figura 1. Este formato puede usarse en una unión C-terminal de un dominio pesado variable "extra" a un monómero y la unión C-terminal de un dominio ligero variable "extra" al otro monómero, para formar así un tercer dominio de unión a antígeno, en donde las porciones Fab de los dos monómeros se unen a un TTA y el dominio scFv "extra" se une a CD3.

En un ejemplo, el primer monómero comprende una primera cadena pesada, que comprende un primer dominio pesado variable y un primer dominio pesado constante que comprende un primer dominio Fc, con un primer dominio ligero variable unido covalentemente al extremo C-terminal del primer dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio. El segundo monómero comprende un segundo dominio pesado variable del segundo dominio pesado constante que comprende un segundo dominio Fc y un tercer dominio pesado variable unido covalentemente al extremo C-terminal del segundo dominio Fc con el uso de un enlazador de dominio. Los dos dominios variables unidos en el extremo C-terminal forman un scFv que se une a CD3. Este ejemplo utiliza además una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, que se asocia con las cadenas pesadas para formar dos Fab idénticos que se unen a un TTA. Como para muchos de los ejemplos en el presente documento, estas construcciones incluyen variantes de sesgo, variantes de pl, variantes de supresión, variantes de Fc adicionales, etc., según se desee y se describe en el presente documento.

Se proporcionan formatos mAb-Fv donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestran en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos mAb-Fv en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

Se proporcionan formatos mAb-Fv que comprenden variantes de sesgo como se muestra en las Figuras 29 y 34.

mAb-scFv

Un andamio heterodimérico de utilidad particular es el formato mAb-Fv que se muestra en la Figura 1. En esta modalidad, el formato se basa en el uso de una unión C-terminal de un scFv a uno de los monómeros, para formar así un tercer dominio de unión a antígeno, en donde las porciones Fab de los dos monómeros se unen a un TTA y el dominio scFv "extra" se une a CD3. Por tanto, el primer monómero comprende una primera cadena pesada (que comprende un dominio pesado variable y un dominio constante), con un scFv unido covalentemente en el extremo C-terminal que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv. Este ejemplo utiliza además una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, que se asocia con las cadenas pesadas para formar dos Fab idénticos que se unen a un TTA. Como para muchos de los ejemplos en el presente documento, estas construcciones incluyen variantes de sesgo, variantes de pl, variantes de supresión, variantes de Fc adicionales, etc., según se desee y se describe en el presente documento.

Se proporcionan formatos mAb-Fv donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestran en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos mAb-Fv en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos mAb-Fv que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

Se proporcionan formatos mAb-Fv que comprenden variantes de sesgo como se muestra en las Figuras 29 y 34.

ScFv central

Un andamio heterodimérico de utilidad particular en la presente invención es el formato central-scFv que se muestra en la Figura 1. En esta modalidad, el formato se basa en el uso de un dominio scFv insertado para formar así un tercer dominio de unión a antígeno, en donde las porciones Fab de los dos monómeros se unen a TTA y el dominio scFv "extra" se une a CD3. El dominio scFv se inserta entre el dominio Fc y la región CH1-Fv de uno de los monómeros, para proporcionar así un tercer dominio de unión a antígeno.

En el ejemplo, un monómero comprende una primera cadena pesada que comprende un primer dominio pesado variable, un dominio CH1 y un dominio Fc, con un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv. El scFv se une covalentemente entre el extremo C-terminal del dominio CH1 del dominio constante pesado y el extremo N-terminal del primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio. Este ejemplo utiliza además una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, que se asocia con las cadenas pesadas para formar dos Fab idénticos que se unen a un TTA. Como para muchos de los ejemplos en el presente documento, estas construcciones incluyen variantes de sesgo, variantes de pl, variantes de supresión, variantes de Fc adicionales, etc., según se desee y se describe en el presente documento.

Se proporcionan formatos central-scFv donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestra en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos central-scFv en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

Se proporcionan formatos central-scFv con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-scFv con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-scFv con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestra en v

Se proporcionan formatos central-scFv que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

Se proporcionan formatos central-scFv que comprenden variantes de sesgo como se muestra en las Figuras 29 y 34.

Formato central-Fv

Un andamio heterodimérico de utilidad particular es el formato central-Fv que se muestra en la Figura 1. En este ejemplo, el formato se basa en el uso de un dominio scFv insertado para formar así un tercer dominio de unión a antígeno, en donde las porciones Fab de los dos monómeros se unen a TTA y el dominio scFv "extra" se une a CD3. El dominio scFv se inserta entre el dominio Fc y la región CH1-Fv de los monómeros, para proporcionar así un tercer dominio de unión a antígeno, en donde cada monómero contiene un componente del scFv (por ejemplo, un monómero comprende un dominio pesado variable y el otro un dominio ligero variable).

En este ejemplo, un monómero comprende una primera cadena pesada que comprende un primer dominio pesado variable, un dominio CH1 y un dominio Fc y un dominio ligero variable adicional. El dominio ligero se une covalentemente entre el extremo C-terminal del dominio CH1 del dominio constante pesado y el extremo N-terminal del primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio. El otro monómero comprende una primera cadena pesada que comprende un primer dominio pesado variable, un dominio CH1 y un dominio Fc y un dominio pesado variable adicional. El dominio ligero se une covalentemente entre el extremo C-terminal del dominio CH1 del dominio constante pesado y el extremo N-terminal del primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio.

Esta modalidad de ejemplo utiliza además una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, que se asocia con las cadenas pesadas para formar dos Fab idénticos que se unen a un TTA. Como para muchos de los ejemplos en el presente documento, estas construcciones incluyen variantes de sesgo, variantes de pl, variantes de supresión, variantes de Fc adicionales, etc., según se desee y se describe en el presente documento.

Se proporcionan formatos central-Fv donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestran en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos central-Fv en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

Se proporcionan formatos central-Fv con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-Fv con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-Fv con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-Fv que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

Se proporcionan formatos central-Fv que comprenden variantes de sesgo, como se muestra en las Figuras 29 y 34.

Central-scFv de un brazo

Un andamio heterodimérico de utilidad particular es el formato central-scFv de un brazo que se muestra en la Figura 1. En esta modalidad, un monómero comprende solo un dominio Fc, mientras que el otro monómero usa un dominio scFv insertado para formar así el segundo dominio de unión a antígeno. En este formato, la porción Fab se une a un TTA y el scFv se une a CD3 o viceversa. El dominio scFv se inserta entre el dominio Fc y la región CH1-Fv de uno de los monómeros.

En este ejemplo, un monómero comprende una primera cadena pesada que comprende un primer dominio pesado variable, un dominio CH1 y un dominio Fc, con un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv. El scFv se une covalentemente entre el extremo C-terminal del dominio CH1 del dominio constante pesado y el extremo N-terminal del primer dominio Fc con el uso de enlazadores de dominio. El segundo monómero comprende un dominio Fc. Este ejemplo utiliza además una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, que se asocia con la cadena pesada para formar un Fab. Como para muchos de los ejemplos en el presente documento, estas construcciones incluyen variantes de sesgo, variantes de pl, variantes de supresión, variantes de Fc adicionales, etc., según se desee y se describe en el presente documento.

Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestran en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

5 Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

10 Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

15 Se proporcionan formatos central-scFv de un brazo que comprenden variantes de sesgo como se muestra en las Figuras 29 y 34.

Formatos de doble scFv

20 También se proporcionan formatos de doble scFv como se conocen en la técnica y se muestran en la Figura 1.

Se proporcionan formatos de doble scFv donde las secuencias scFv anti-CD3 son como se muestran en la Figura 2 a la Figura 7 y la Figura 68.

25 Se proporcionan formatos de doble scFv en donde las secuencias anti-CD38 son como se muestran en las Figuras 8 a 10.

30 Se proporcionan formatos de doble scFv con dominios de unión a antígeno CD20 en donde las secuencias anti-CD20 son como se muestran en las figuras.

Se proporcionan formatos de doble scFv con dominios de unión a antígeno CD19 en donde las secuencias anti-CD19 son como se muestran en las figuras.

35 Se proporcionan formatos de doble scFv con dominios de unión a antígeno CD123 en donde las secuencias anti-CD123 son como se muestran en las figuras.

Se **proporcionan** formatos de doble scFv que comprenden variantes de supresión como se muestra en la Figura 31.

40 Se proporcionan formatos de doble scFv que comprenden variantes de sesgo, como se muestra en las Figuras 29 y 34.

Antígenos diana

45 Los anticuerpos biespecíficos de la invención tienen dos dominios de unión a antígenos diferentes: uno que se une a CD3 (generalmente de forma monovalente) y otro que se une a un antígeno tumoral diana (a veces denominado en el presente documento "TTA"). Los antígenos tumorales diana adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, mesotelina, EphA2, CD22, CD79b, GPNMB, CD56, CD138, CD52, CD74, CD30, CD123, RON, ERBB2 y EGFR.

50 El formato "triple F" es particularmente beneficioso para dirigirse a dos (o más) antígenos distintos. (Como se describe en el presente documento, este direccionamiento puede ser cualquier combinación de unión monovalente y divalente, en dependencia del formato). Por tanto, las inmunoglobulinas en el presente documento se coacoplan preferentemente con dos antígenos diana. La especificidad de cada monómero puede seleccionarse de las listas en el presente documento. En la Figura 1 se muestran formatos biespecíficos útiles adicionales para el uso con un dominio de unión anti-CD3.

55 Las aplicaciones particulares adecuadas de los anticuerpos heterodiméricos en el presente documento son pares de codianas para los que es beneficioso o crítico acoplar cada antígeno diana de forma monovalente. Dichos antígenos pueden ser, por ejemplo, receptores inmunes que se activan tras la formación de inmunocomplejos. La activación celular de muchos receptores inmunes se produce sólo por entrecruzamiento, que se consigue típicamente mediante inmunocomplejos de anticuerpo/antígeno, o mediante el acoplamiento de la célula efectora a la célula diana. Para algunos receptores inmunes, por ejemplo, el receptor de señalización CD3 en las células T, la activación solo tras el acoplamiento con el antígeno coacoplado es fundamental, ya que el entrecruzamiento no específico en un escenario clínico puede provocar una tormenta de citocinas y toxicidad. Terapéuticamente, al acoplar tales antígenos de forma

monovalente en lugar de multivalente, mediante el uso de las inmunoglobulinas en el presente documento, tal activación se produce solamente en respuesta al entrecruzamiento solo en el microambiente del antígeno diana primario. La capacidad de dirigirse a dos antígenos diferentes con valencias diferentes es un aspecto nuevo y útil de la presente invención. Los ejemplos de antígenos diana para los que puede ser terapéuticamente beneficioso o necesario coacoplar de forma monovalente incluyen, pero no se limitan a, los receptores de activación inmunitaria tales como el CD3, FcγR, receptores de tipo toll (TLR) tales como el TLR4 y TLR9, citocina, quimiocina, receptores de citocinas y receptores de quimiocinas. En muchas modalidades, uno de los sitios de unión a antígeno se une a CD3 y, en algunas modalidades, es el monómero que contiene el scFv.

Prácticamente cualquier antígeno puede ser diana de las inmunoglobulinas en el presente documento, que incluyen, pero sin limitarse a, proteínas, subunidades, dominios, motivos y/o epítopos que pertenecen a la siguiente lista de antígenos diana, que incluyen tanto factores solubles tales como citocinas como factores unidos a la membrana, que incluyen receptores transmembrana: 17-IA, 4-1BB, 4Dc, 6-keto-PGF1α, 8-iso-PGF2α, 8-oxo-dG, A1 receptor de adenosina, A33, ACE, ACE-2, activina, activina A, activina AB, activina B, activina C, activina RIA, activina RIB ALK-2, activina RIB ALK-4, activina RIIA, activina RIIB, ADAM, ADAM10, ADAM12, ADAM15, ADAM17/TACE, ADAM8, ADAM9, ADAMTS, ADAMTS4, ADAMTS5, adresinas, aFGF, ALCAM, ALK, ALK-1, ALK-7, alfa-1-antitripsina, antagonista alfa-V/beta-1, ANG, Ang, APAF-1, APE, APJ, APP, APRIL, AR, ARC, ART, artemina, anti-Id, ASPARTIC, factor natriurético atrial, av/b3 integrina, Axl, b2M, B7-1, B7-2, B7-H, estimulador de linfocitos 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 osteogenina, BMP-4 BMP-2b, 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), BMP, b-NGF, BOK, bombesina, factor neurotrófico derivado de huesos, BPDE, BPDE-DNA, BTC, factor del complemento 3 (C3), C3a, C4, C5, C5a, C10, CA125, CAD-8, calcitonina, AMPc, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno asociado a carcinoma, cathepsina A, cathepsina B, cathepsina C/DPPI, cathepsina D, cathepsina E, cathepsina H, cathepsina L, cathepsina O, cathepsina S, cathepsina V, cathepsina X/Z/P, CBL, CCL, 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 (proteínas 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, antígeno asociado a tumores de citoqueratina, DAN, DCC, DcR3, DC-SIGN, factor de aceleración de la descomposición, des(1-3)-IGF-I (IGF-1 de cerebro), Dhh, digoxina, DNAM-1, Dnasa, Dpp, DPPIV/CD26, Dtk, ECAD, EDA, EDA-A1, EDA-A2, EDAR, EGF, EGFR (ErbB-1), EMA, EMMPRIN, ENA, receptor de endotelina, encefalinasa, eNOS, Eot, eotaxina1, EpCAM, Efrina B2/ EphB4, EPO, ERCC, E-selectina, ET-1, factor IIa, factor VII, factor VIIIc, factor IX, proteína de activación de fibroblastos (FAP), Fas, FcR1, FEN-1, ferritina, FGF, FGF-19, FGF-2, FGF3, FGF-8, FGFR, FGFR-3, fibrina, FL, FLIP, Flt-3, Flt-4, hormona estimulante de folículos, fractalcina, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, G250, Gas 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 (miostatina), GDF-9, GDF-15 (MIC-1), GDNF, GDNF, GFAP, GFRa-1, GFR-alfa1, GFR-alfa2, GFR-alfa3, GTR, glucagón, Glut 4, glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), GM-CSF, gp130, gp72, GRO, factor de liberación de la hormona de crecimiento, hapteno (NP-cap o NIP-cap), HB-EGF, HCC, glicoproteína de envoltura gB de HCMV, HCMV glicoproteína de envoltura gB, HCMV UL, factor de crecimiento hematopoyético (HGF), Hep B gp120, heparanasa, Her2, Her2/neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3), Her4 (ErbB-4), glicoproteína gB de virus del herpes simple (HSV), glicoproteína gD de HSV, HGFA, antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMW-MAA), HIV gp120, lazo V3 de gp 120 de HIV IIIB, HLA, HLA-DR, HM1.24, HMFG PEM, HRG, Hrk, miosina cardíaca humana, citomegalovirus humano (HCMV), hormona de crecimiento humana (HGH), HVEM, 1-309, IAP, ICAM, ICAM-1, ICAM-3, ICE, ICOS, IFNγ, Ig, receptor de IgA, IgE, IGF, proteínas de unión a 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, interferón (INF)-alfa, INF-beta, INF-gamma, inhibina, iNOS, cadena A de insulina, cadena B de insulina, factor de crecimiento similar a insulina 1, integrina alfa2, integrina alfa3, integrina alfa4, integrina alfa4/beta1, integrina alfa4/beta7, integrina alfa5 (alfaV), integrina alfa5/beta1, integrina alfa5/beta3, integrina alfa6, integrina beta1, integrina beta2, interferón gamma, IP-10, I-TAC, JE, caliceína 2, caliceína 5, caliceína 6, caliceína 11, caliceína 12, caliceína 14, caliceína 15, caliceína L1, caliceína L2, caliceína L3, caliceína L4, KC, KDR, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), laminina 5, LAMP, LAP, LAP (TGF-1), TGF-1 latente, TGF-1 bp1 latente, LBP, LDGF, LECT2, Lefty, antígeno de Lewis-Y, antígeno relacionado con Lewis-Y, LFA-1, LFA-3, Lfo, LIF, LIGHT, lipoproteínas, LIX, LKN, Lptn, L-selectina, LT-a, LT-b, LTB4, LTBP-1, tensioactivo de pulmón, hormona luteinizante, receptor de linfotóxina beta, Mac-1, MAdCAM, MAG, MAP2, MARC, MCAM, MCAM, MCK-2, MCP, M-CSF, MDC, Mer, METALOPROTEASAS, receptor de MGDF, MGMT, MHC (HLA-DR), MIF, MIG, MIP, MIP-1-alpha, 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, mucina (Muc1), MUC18, sustancia inhibidora de Muller, Mug, MuSK, NAIP, NAP, NCAD, N-cadherina, NCA 90, NCAM, NCAM, neprilisina, neurotrofina-3, -4 o -6, neurturina,

factor de crecimiento neuronal (NGF), NGFR, NGF-beta, nNOS, NO, NOS, Npn, NRG-3, NT, NTN, OB, OGG1, OPG, OPN, OSM, OX40L, OX40R, p150, p95, PADPr, hormona paratiroidea, PARC, PARP, PBR, PBSF, PCAD, P-cadherina, PCNA, PDGF, PDGF, PDK-1, PECAM, PEM, PF4, PGE, PGF, PGI2, PGJ2, PIN, PLA2, fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), P1GF, PLP, PP14, proinsulina, prorrelaxina, proteína C, PS, PSA, PSCA, antígeno prostático específico de membrana (PSMA), PTEN, PTHrp, Ptk, PTN, R51, RANK, RANKL, RANTES, RANTES, cadena A de relaxina, cadena B de relaxina, renina, virus sincitial respiratorio (RSV) F, RSV Fgp, Ret, factores reumatoideos, RLIP76, RPA2, RSK, S100, SCF/KL, SDF-1, SERINE, albúmina sérica, sFRP-3, Shh, SIGIRR, SK-1, SLAM, SLPI, SMAC, SMDF, SMOH, SOD, SPARC, Stat, STEAP, STEAP-II, TACE, TACI, TAG-72 (glicoproteína asociada a tumores-72), TARC, TCA-3, receptores de células T (por ejemplo, receptor de célula T alfa/beta), TdT, TECK, TEM1, TEM5, TEM7, TEM8, TERT, fosfatasa alcalina testicular similar a PLAP, Tfr, TGF, TGF-alfa, TGF-beta, TGF-beta Pan específico, TGF-beta RI (ALK-5), TGF-beta RII, TGF-beta RIIB, TGF-beta RIII, TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3, TGF-beta4, TGF-beta5, trombina, Ck-1 de timo, hormona estimulante de la tiroides, 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, TRUND), TNFRSF11A (RANK ODF R, TRANCE R), TNFRSF11B (OPG OCIF, TR1), TNFRSF12 (TWEAK 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), TNFRSF1A (TNF RI CD120a, p55-60), TNFRSF1B (TNF RII CD120b, p75-80), TNFRSF26 (TNFRH3), TNFRSF3 (LTbR TNF RIII, TNFC R), TNFRSF4 (OX40 ACT35, TXGP1 R), TNFRSF5 (CD40 p50), TNFRSF6 (Fas Apo-1, APT1, CD95), TNFRSF6B (DcR3 M68, TR6), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB CD137, ILA), TNFRSF21 (DR6), TNFRSF22 (DcTRAIL R2 TNFRH2), TNFRSF23 (DcTRAIL R1 TNFRH1), TNFRSF25 (DR3 Apo-3, LARD, TR-3, TRAMP, WSL-1), TNFSF10 (ligando Apo-2 de TRAIL, TL2), TNFSF11 (ligando ODF de TRANCE/RANK, ligando OPG), TNFSF12 (Ligando Apo-3 de TWEAK, ligando DR3), TNFSF13 (APRIL TALL2), TNFSF13B (BAFF BLYS, TALL1, THANK, TNFSF20), TNFSF14 (ligando LIGHT HVEM, LTg), TNFSF15 (TL1A/VEGI), TNFSF18 (ligando GITR ligando AITR, TL6), TNFSF1A (TNF-a conectina, DIF, TNFSF2), TNFSF1B (TNF-b LTa, TNFSF1), TNFSF3 (LTb TNFC, p33), TNFSF4 (ligando gp34 de OX40, TXGP1), TNFSF5 (ligando CD154 de CD40, gp39, HIGM1, IMD3, TRAP), TNFSF6 (ligando Apo-1 ligando Fas, ligando de APT1), TNFSF7 (ligando CD70 de CD27), TNFSF8 (ligando CD153 de CD30), TNFSF9 (ligando 4-1BB ligando CD137), TP-1, t-PA, Tpo, TRAIL, TRAIL R, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRANCE, receptor de transferencia, TRF, Trk, TROP-2, TSG, TSLP, antígeno asociado a tumor CA 125, antígeno asociado a tumor que expresa el carbohidrato relacionado con Lewis Y, TWEAK, TXB2, Ung, uPAR, uPAR-1, Urocinasa, VCAM, VCAM-1, VECAD, VE-cadherina, VE-cadherina-2, VEGFR-1 (flt-1), VEGF, VEGFR, VEGFR-3 (flt-4), VEGI, VIM, antígenos virales, VLA, VLA-1, VLA-4, integrina VNR, factor de von Willebrands, 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 y receptores de hormonas y factores de crecimiento.

Los antígenos ilustrativos que pueden ser dianas específicas de las inmunoglobulinas de la invención incluyen, pero no se limitan a: CD20, CD19, Her2, EGFR, EpCAM, CD3, FcγRIIIa (CD16), FcγRIIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32b), FcγRI (CD64), receptores tipo Toll (TLR) tales como TLR4 y TLR9, citocinas tales como IL-2, IL-5, IL-13, IL-12, IL-23 y TNFα, receptores de citocinas tales como IL-2R, quimiocinas, receptores de quimiocinas, factores de crecimiento tales como VEGF y HGF, y similares. Para formar los anticuerpos biespecíficos de la invención, se pueden producir anticuerpos contra cualquier combinación de estos antígenos; es decir, cada uno de estos antígenos puede incluirse o excluirse opcional e independientemente de un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la presente invención.

Las combinaciones particularmente preferidas para anticuerpos biespecíficos son un dominio de unión a antígeno contra CD3 y un dominio de unión a antígeno seleccionado de un dominio que se une a CD19, CD20, CD38 y CD123, cuyas secuencias se muestran en las figuras.

Ácidos nucleicos de la invención

La invención proporciona además composiciones de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos biespecíficos de la invención. Como apreciarán los expertos en la técnica, las composiciones de ácidos nucleicos dependerán del formato y el andamio de la proteína heterodimérica. Por tanto, por ejemplo, cuando el formato requiere tres secuencias de aminoácidos, como para el formato de triple F (por ejemplo, un primer monómero de aminoácido que comprende un dominio Fc y un scFv, un segundo monómero de aminoácido que comprende una cadena pesada y una cadena ligera), pueden incorporarse tres secuencias de ácido nucleico en uno o más vectores de expresión para la expresión. De manera similar, en algunos formatos (por ejemplo, formatos de doble scFv tales como los descritos en la Figura 1) solo se necesitan dos ácidos nucleicos; de nuevo, se pueden poner en uno o dos vectores de expresión.

Como se conoce en la técnica, los ácidos nucleicos que codifican los componentes de la invención pueden incorporarse en vectores de expresión como se conoce en la técnica, y en dependencia de las células huésped usadas para producir los anticuerpos heterodiméricos de la invención. Generalmente, los ácidos nucleicos se unen operativamente a cualquier número de elementos reguladores (promotores, origen de replicación, marcadores de

selección, sitios de unión al ribosoma, inductores, etc.). Los vectores de expresión pueden ser vectores extracromosómicos o de integración.

Los ácidos nucleicos y/o vectores de expresión se transforman después en cualquier número de diferentes tipos de células huésped como bien se conoce en la técnica, que incluyen células de mamíferos, bacterias, levaduras, insectos y/u hongos, las células de mamíferos (por ejemplo, células CHO) son útiles en muchas modalidades.

En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos que codifican cada monómero y el ácido nucleico opcional que codifica una cadena ligera, según corresponda en dependencia del formato, están contenidos cada uno dentro de un único vector de expresión, generalmente bajo controles de promotores diferentes o iguales. En ejemplos de uso particular en la presente invención, cada uno de estos dos o tres ácidos nucleicos está contenido en un vector de expresión diferente. Como se muestra en el presente documento y en el documento US20150307629 pueden usarse diferentes relaciones de vectores para impulsar la formación de heterodímeros. Es decir, sorprendentemente, si bien las proteínas comprenden primer monómero:segundo monómero: cadenas ligeras (en el caso de muchas de las modalidades en el presente documento que tienen tres polipéptidos que comprenden el anticuerpo heterodimérico) en una relación de 1:1:2, estas no son las relaciones que dan los mejores resultados.

Los anticuerpos heterodiméricos de la invención se preparan mediante el cultivo de células huésped que comprenden el(los) vector(es) de expresión como bien se conoce en la técnica. Una vez producidos, se realizan las etapas tradicionales de purificación de anticuerpos, que incluyen una etapa de cromatografía de intercambio iónico. Como se analiza en el presente documento, el hecho de que los pI de los dos monómeros difieran en al menos 0,5 puede permitir la separación mediante una cromatografía de intercambio iónico o enfoque isoelectrico u otros métodos sensibles al punto isoelectrico. Es decir, la inclusión de sustituciones de pI que alteran el punto isoelectrico (pI) de cada monómero de modo que cada monómero tenga un pI diferente y el heterodímero también tenga un pI distinto, para facilitar así la purificación isoelectrica del heterodímero "triple F" (por ejemplo, columnas de intercambio aniónico, columnas de intercambio catiónico). Estas sustituciones también ayudan en la determinación y monitorización de cualquier homodímero de doble scFv-Fc y mAb contaminante después de la purificación (por ejemplo, geles de IEF, cIEF y columnas IEX analíticas).

Tratamientos

Una vez hechas, las composiciones son útiles en varias aplicaciones. CD20, CD38 y CD123 no están regulados en muchas neoplasias malignas hematopoyéticas y en líneas celulares derivadas de diversas neoplasias malignas hematopoyéticas; por consiguiente, los anticuerpos heterodiméricos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer, que incluyen, pero sin limitarse a, todos los linfomas y leucemias de células B, que incluyen pero sin limitarse a linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de Burkitt (BL), mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica B (B-CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) B y T, linfoma de células T (TCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma de Hodgkin (HL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin y leucemia mieloide crónica (CML).

Por consiguiente, las composiciones heterodiméricas son útiles en el tratamiento de estos cánceres.

Composiciones de anticuerpos para la administración in vivo

Las formulaciones de los anticuerpos usados se preparan para el almacenamiento mediante la mezcla de un anticuerpo que tenga el grado de pureza deseado con portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 16ta edición, Osol, A. Ed. [1980]), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como el fosfato, citrato, acetato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen el ácido ascórbico y la metionina; conservantes (tales como el cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como el metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como la albúmina sérica, la gelatina o las inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como la polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como la glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen la glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como el EDTA; azúcares tales como la sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal, como el sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína- Zn); y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

La formulación en el presente documento también puede contener más de un compuesto activo como sea necesario para la indicación particular que se trata, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no se afecten adversamente entre sí. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar anticuerpos con otras especificidades. Alternativamente, o además, la composición puede comprender un agente citotóxico, citocina, agente inhibidor del crecimiento y/o antagonista de molécula pequeña. Tales moléculas están presentes de forma adecuada en una combinación en cantidades que son eficaces para el propósito pretendido.

Los ingredientes activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli (metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ta edición, Osol, A. Ed. (1980).

Las formulaciones a usar para la administración in vivo pueden ser estériles o casi estériles. Esto se logra fácilmente mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles.

Adicionalmente, pueden realizarse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el anticuerpo, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, de películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE. UU. Núm. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y .gamma. etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros como el etileno acetato de vinilo y el ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan las proteínas durante períodos de tiempo más cortos.

Quando los anticuerpos encapsulados permanecen en el cuerpo durante mucho tiempo, pueden desnaturalizarse o agregarse como resultado de la exposición a la humedad a 37°C, lo que resulta en una pérdida de la actividad biológica y posibles cambios en la inmunogenicidad. Pueden diseñarse estrategias racionales para la estabilización en dependencia del mecanismo involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S-S intermoleculares a través del intercambio de tio-disulfuro, la estabilización puede lograrse al modificar los residuos de sulfhidrilo, realizar una liofilización a partir de las soluciones ácidas, controlar el contenido de humedad, utilizar los aditivos apropiados y desarrollar composiciones de matriz de polímeros específicos.

Modalidades administrativas

Los anticuerpos y agentes quimioterapéuticos se administran a un sujeto, de acuerdo con métodos conocidos, tales como la administración intravenosa en forma de bolo o por infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o por inhalación. La administración intravenosa o subcutánea del anticuerpo es de preferencia.

Modalidades de tratamiento

En los métodos, la terapia se usa para proporcionar una respuesta terapéutica positiva con respecto a una enfermedad o afección. Por "respuesta terapéutica positiva" se entiende una mejora de la enfermedad o afección y/o una mejora de los síntomas asociados a la enfermedad o afección. Por ejemplo, una respuesta terapéutica positiva se referiría a una o más de las siguientes mejoras en la enfermedad: (1) una reducción en el número de células neoplásicas; (2) un aumento de la muerte celular neoplásica; (3) inhibición de la sobrevivencia de las células neoplásicas; (5) inhibición (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferentemente detener) del crecimiento tumoral; (6) una mayor tasa de sobrevivencia del paciente; y (7) algún alivio de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección.

Las respuestas terapéuticas positivas en cualquier enfermedad o afección dada pueden determinarse mediante los criterios de respuesta estandarizados específicos para esa enfermedad o afección. La respuesta del tumor puede evaluarse para detectar los cambios en la morfología del tumor (es decir, la carga tumoral general, el tamaño del tumor y similares) al utilizar técnicas de detección como la exploración por imágenes de resonancia magnética (MRI), la exploración por imágenes radiográficas, la tomografía computarizada (CT), la exploración ósea por imágenes, endoscopia y toma de muestras de biopsia tumoral, que incluye la aspiración de la médula ósea (BMA) y el recuento de células tumorales en la circulación.

Además de estas respuestas terapéuticas positivas, el sujeto sometido a terapia puede experimentar el efecto beneficioso de una mejora en los síntomas asociados a la enfermedad.

Una mejora de la enfermedad puede caracterizarse como una respuesta completa. Por "respuesta completa" se entiende la ausencia de enfermedad clínicamente detectable con la normalización de cualquier estudio radiográfico previamente anormal, médula ósea y líquido cefalorraquídeo (LCR) o proteína monoclonal anormal en el caso del mieloma.

Tal respuesta puede persistir durante al menos 4 a 8 semanas, o algunas veces de 6 a 8 semanas, después del tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención. Alternativamente, una mejora en la enfermedad puede

clasificarse como una respuesta parcial. Por "respuesta parcial" se entiende al menos una disminución del 50 % en toda la carga tumoral medible (es decir, el número de células malignas presentes en el sujeto, o el volumen medido de masas tumorales o la cantidad de proteína monoclonal anormal) en ausencia de nuevas lesiones, la cual pueden persistir de 4 a 8 semanas, o de 6 a 8 semanas.

5 El tratamiento incluye una "cantidad terapéuticamente eficaz" de los medicamentos usados. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de los medicamentos para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos superan los efectos tóxicos o perjudiciales del anticuerpo o la porción de anticuerpo.

15 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para la terapia tumoral también puede medirse por su capacidad para estabilizar la progresión de la enfermedad. La capacidad de un compuesto para inhibir el cáncer puede evaluarse en un sistema de modelo animal predictivo de la eficacia en los tumores humanos.

20 Alternativamente, esta propiedad de una composición puede evaluarse al examinar la capacidad del compuesto para inhibir el crecimiento celular o para inducir la apoptosis mediante ensayos in vitro conocidos por el médico experto. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico puede disminuir el tamaño del tumor o mejorar de otro modo los síntomas en un sujeto. Un experto en la materia sería capaz de determinar tales cantidades en base a factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición particular o vía de administración seleccionada.

25 Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente de acuerdo con lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Las composiciones parenterales pueden formularse en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a las unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

30 La especificación de las formas unitarias de dosificación está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la preparación de la composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

35 Las dosis eficientes y los regímenes de dosificación para los anticuerpos biespecíficos dependen de la enfermedad o afección a tratar y los expertos en la técnica pueden determinarlos.

40 Un intervalo ilustrativo, no limitante para una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo biespecífico usado en la presente invención es aproximadamente 0,1-100 mg/kg, tal como aproximadamente 0,1-50 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,1-20 mg/kg, tal como aproximadamente 0,1-10 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,5, aproximadamente tal como 0,3, aproximadamente 1 o aproximadamente 3 mg/kg. En otra modalidad, el anticuerpo se administra en una dosis de 1 mg/kg o más, tal como una dosis de 1 a 20 mg/kg, por ejemplo, una dosis de 5 a 20 mg/kg, por ejemplo, una dosis de 8 mg/kg.

45 Un profesional médico que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, un médico o un veterinario podría iniciar las dosis del medicamento empleado en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado.

50 En un ejemplo, el anticuerpo biespecífico se administra por infusión en una dosis semanal de 10 a 500 mg/kg, tal como de 200 a 400 mg/kg. Dicha administración puede repetirse, por ejemplo, de 1 a 8 veces, por ejemplo, de 3 a 5 veces. La administración puede realizarse mediante la infusión continua durante un período de 2 a 24 horas, tal como de 2 a 12 horas.

55 En un ejemplo, el anticuerpo biespecífico se administra mediante infusión continua lenta durante un período prolongado, tal como más de 24 horas, si es necesario para reducir los efectos secundarios, que incluyen la toxicidad.

60 En un ejemplo, el anticuerpo biespecífico se administra en una dosis semanal de 250 mg a 2000 mg, tal como por ejemplo 300 mg, 500 mg, 700 mg, 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg, hasta 8 veces, tal como de 4 a 6 veces. La administración puede realizarse mediante la infusión continua durante un período de 2 a 24 horas, tal como de 2 a

12 horas. Dicho régimen puede repetirse una o más veces como sea necesario, por ejemplo, después de 6 meses o 12 meses. La dosis puede determinarse o ajustarse por medición de la cantidad de compuesto de la presente invención en la sangre tras la administración, por ejemplo, mediante la extracción de una muestra biológica y con el uso de anticuerpos antiidiotípicos que se dirigen a la región de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico.

En un ejemplo adicional, el anticuerpo biespecífico se administra una vez a la semana durante 2 a 12 semanas, tal como durante 3 a 10 semanas, tal como durante 4 a 8 semanas.

En un ejemplo, el anticuerpo biespecífico se administra mediante terapia de mantenimiento, tal como, por ejemplo, una vez a la semana durante un período de 6 meses o más.

En un ejemplo, el anticuerpo biespecífico se administra mediante un régimen que incluye una infusión de un anticuerpo biespecífico seguida de una infusión de un anticuerpo biespecífico conjugado con un radioisótopo. El régimen puede repetirse, por ejemplo, de 7 a 9 días después.

Como ejemplos no limitantes, el tratamiento de acuerdo con la presente invención puede proporcionarse como una dosis diaria de un anticuerpo en una cantidad de aproximadamente 0,1-100 mg/kg, tal como 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 o 100 mg/kg, por día, en al menos uno de los días 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, o 40, o alternativamente, al menos una de las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 después del inicio del tratamiento, o cualquier combinación de los mismos, al utilizar dosis únicas o divididas de cada 24, 12, 8, 6, 4 o 2 horas, o cualquier combinación de las mismas.

En algunos ejemplos, la molécula de anticuerpo biespecífico del mismo se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, topotecán, camptotecina y análogos o metabolitos de los mismos, y doxorubicina); inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, etopósido, tenipósido y daunorrubicina); agentes alquilantes (por ejemplo, melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, descabazina, metotrexato, mitomicina C y ciclofosfamida); Intercaladores de ADN (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); Intercaladores de ADN y generadores de radicales libres tales como la bleomicina; y miméticos de nucleósidos (por ejemplo, el 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiurea).

Los agentes quimioterapéuticos que alteran la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida, lenalidomida y análogos relacionados (por ejemplo, CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteína tirosina quinasa (por ejemplo, mesilato de imatinib y gefitinib); inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib); inhibidores de NF-κB, que incluyen inhibidores de la quinasa IκB; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cánceres y de ese modo regulan negativamente la replicación celular (por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas cuya regulación positiva, sobreexpresión o activación en cánceres se conoce, cuya inhibición regula negativamente la replicación celular.

En algunos ejemplos, los anticuerpos pueden usarse antes, al mismo tiempo o después del tratamiento con Velcade® (bortezomib).

Ejemplos

A continuación se proporcionan ejemplos para ilustrar la presente invención. Estos ejemplos no pretenden restringir la presente invención a cualquier aplicación particular o teoría de operación. Para todas las posiciones de las regiones constantes analizadas en la presente invención, la numeración se realiza de acuerdo con el índice EU como en Kabat (Kabat y otros, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ta Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda). Los expertos en la técnica de los anticuerpos apreciarán que esta convención consiste en una numeración no secuencial en regiones específicas de una secuencia de inmunoglobulina, lo que permite una referencia normalizada a las posiciones conservadas en las familias de inmunoglobulinas. Por consiguiente, las posiciones de cualquier inmunoglobulina determinada tal como se define por el índice EU no corresponderán necesariamente a su secuencia secuencial.

Las técnicas científicas generales y específicas se describen en las publicaciones de EE. UU. 2015/0307629, 2014/0288275 y WO2014/145806.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formatos alternativos

Producción de biespecíficos

En las Figuras 1 se muestran esquemas dibujados de biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3. Las secuencias de aminoácidos para biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3 de formato alternativo se enumeran en la Figura 39 a la Figura 43. El ADN que codifica las tres cadenas necesarias para la expresión biespecífica se generó mediante síntesis génica (Blue Heron Biotechnology, Bothell, Wash.) y se subclonó con el uso de técnicas estándar de biología molecular en el vector de expresión pTT5. Las sustituciones se introdujeron con el uso de mutagénesis dirigida al sitio (QuikChange, Stratagene, Cedar Creek, Texas) o síntesis y subclonación de genes adicionales. El ADN se transfirió en células HEK293E para su expresión y las proteínas resultantes se purificaron a partir del sobrenadante con el uso de cromatografía de afinidad a proteína A (GE Healthcare) y de intercambio catiónico. Los rendimientos después de la purificación por afinidad a proteína A se muestran en la Figura 35. La purificación por cromatografía de intercambio catiónico se realizó con el uso de una columna HiTrap SP HP (GE Healthcare) con un tampón de lavado/equilibrio de MES 50 mM, pH 6,0 y un tampón de elución de MES 50 mM, pH 6,0 + NaCl 1 M de gradiente lineal (ver la Figura 36 para cromatogramas).

Citotoxicidad de células T redirigidas

Los biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3 se caracterizaron in vitro para determinar la citotoxicidad de células T redirigidas (RTCC) de la línea celular de mieloma CD38⁺ RPMI8266. Se incubaron 10 k células RPMI8266 durante 24 h con 500 k de PBMC humanas. La RTCC se midió mediante fluorescencia de LDH como se indica (ver la Figura 37).

Ejemplo 2

Citotoxicidad de células T redirigidas

Se caracterizaron in vitro los biespecíficos Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 en cuanto a la citotoxicidad de células T redirigidas (RTCC) de la línea celular de mieloma CD38⁺ RPMI8266. Se incubaron 40 k células RPMI8266 durante 96 h con 400 k PBMC humanas. La RTCC se midió mediante citometría de flujo como se indica (ver la Figura 44). La expresión de células T CD4⁺ y CD8⁺ de CD69, Ki-67 y PI-9 también se caracterizó por citometría de flujo y se muestra en la Figura 45.

Modelo de ratón de actividad antitumoral

Cuatro grupos de cinco ratones NOD scid gamma (NSG) cada uno recibieron el injerto de 5x10⁶ células tumorales RPMI8226TrS (mieloma múltiple, que expresan luciferasa) mediante inyección intravenosa en la vena de la cola el día -23. El día 0, los ratones recibieron el injerto por vía intraperitoneal de 10x10⁶ PBMC humanas. Después del injerto de PBMC en el día 0, los artículos de prueba se administran semanalmente (días 0, 7) mediante inyección intraperitoneal a los niveles de dosis indicados en la Figura 4. El diseño del estudio se resume con más detalle en la Figura 46. El crecimiento tumoral se monitorizó por medición del flujo total por ratón con el uso de un sistema de formación de imágenes in vivo (IVIS®). Tanto XmAb13551 como XmAb15426 mostraron efectos antitumorales sustanciales (ver la Figura 47 y la Figura 48).

Estudios en macaco cangrejero

Los macacos cangrejeros recibieron una dosis única de biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3. También se incluyó un control biespecífico anti-RSV x anti-CD3. Los niveles de dosis fueron: 20 µg/kg XmAb13551 (n=2), 0,5 mg/kg XmAb15426 (n=3), 3 mg/kg XmAb14702 (n=3) o 3 mg/kg XmAb13245 (control anti-RSV x anti-CD3, n=3) (en 3 estudios independientes). Los biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3 agotaron rápidamente las células CD38⁺ en sangre periférica (ver la Figura 49). Los biespecíficos anti-CD38 x anti-CD3 dieron como resultado la activación de células T medida por la expresión de CD69 (ver la Figura 50). También se midieron los niveles séricos de IL-6 (ver la Figura 51). Cabe señalar que, en comparación con XmAb13551, XmAb15426 tuvo una mayor duración del agotamiento de células CD38⁺ y niveles más bajos de activación de células T y producción de IL-6.

XmAb15426 y XmAb14702 se evaluaron en dosis únicas de 0,5 mg/kg y 3 mg/kg respectivamente. Ambos anticuerpos se toleraron bien a estas dosis más altas, de acuerdo con los niveles moderados de IL6 observados en el suero de los monos tratados. Además, XmAb15426, con afinidad intermedia por CD3, agotó de manera más eficaz las células CD38⁺ a 0,5 mg/kg en comparación con el XmAb13551 de alta afinidad original administrado a 2, 5 o 20 µg/kg. El agotamiento de XmAb15426 fue más sostenido en comparación con la dosis más alta de XmAb13551 en el estudio anterior (7 frente a 2 días, respectivamente). En particular, aunque el agotamiento de las células diana fue mayor para XmAb15426, la activación de las células T (inducción de CD69, CD25 y PD1) fue mucho menor en los monos tratados con XmAb15426 incluso con una dosis 25 veces mayor que en el grupo con 20 µg/kg de XmAb13551. XmAb14702, con muy baja afinidad por CD3, tuvo poco efecto sobre las células CD38⁺ y la activación de las células T.

5 Estos resultados demuestran que la modulación de la activación de las células T mediante la atenuación de la afinidad por CD3 es un método prometedor para mejorar la ventana terapéutica de los anticuerpos biespecíficos que se acoplan a las células T. Esta estrategia tiene el potencial de expandir el conjunto de antígenos susceptibles a la inmunoterapia de células T dirigidas al mejorar la tolerabilidad y permitir una dosis más alta para superar la eliminación del depósito de antígenos con dianas tales como CD38. Se ha demostrado que al reducir la afinidad por CD3, XmAb 15426 agota de manera eficaz las células CD38+ al tiempo que minimiza los efectos de CRS con dosis comparables de su homólogo de alta afinidad XmAb13551.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo heterodimérico anti-CD3 x anti-CD20 que comprende cada uno de los polipéptidos HC1 (Fab-Fc), el HC2 (scFv-Fc) y el LC de la Figura 74.
2. El anticuerpo heterodimérico de la reivindicación 1 que consiste en el HC1 (Fab-Fc), el HC2 (scFv-Fc) y el LC de la Figura 74.
3. Una composición de ácido nucleico que comprende tres ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo heterodimérico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
4. Una composición de vector de expresión que comprende tres vectores de expresión que contienen cada uno un ácido nucleico de modo que los tres vectores de expresión codifican el anticuerpo heterodimérico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
5. Una célula huésped que comprende la composición de ácido nucleico de la reivindicación 3.
6. Una célula huésped que comprende la composición de vector de expresión de la reivindicación 4.
7. Un método para producir el anticuerpo heterodimérico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en condiciones en donde dicho anticuerpo se expresa y recuperar dicho anticuerpo.
8. Un anticuerpo heterodimérico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para el uso en el tratamiento del cáncer.
9. El anticuerpo heterodimérico para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho cáncer es un cáncer hematopoyético.
10. El anticuerpo heterodimérico para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho cáncer hematopoyético es un linfoma o leucemia de células B.
11. El anticuerpo heterodimérico para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho linfoma o leucemia de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de Burkitt (BL), mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica B (B-CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) B y T, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma de Hodgkin (HL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mieloide crónica (CML).

Figura 1A

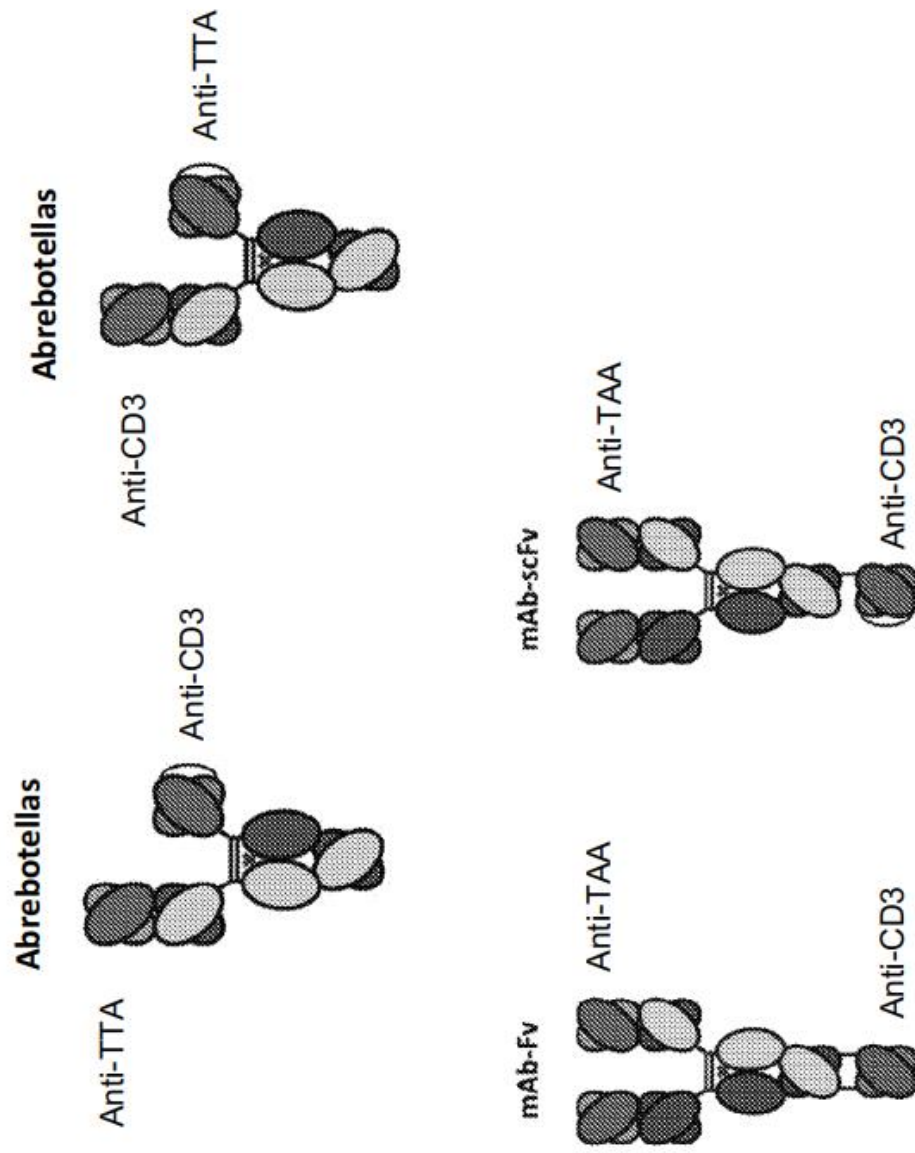


Figura 1B

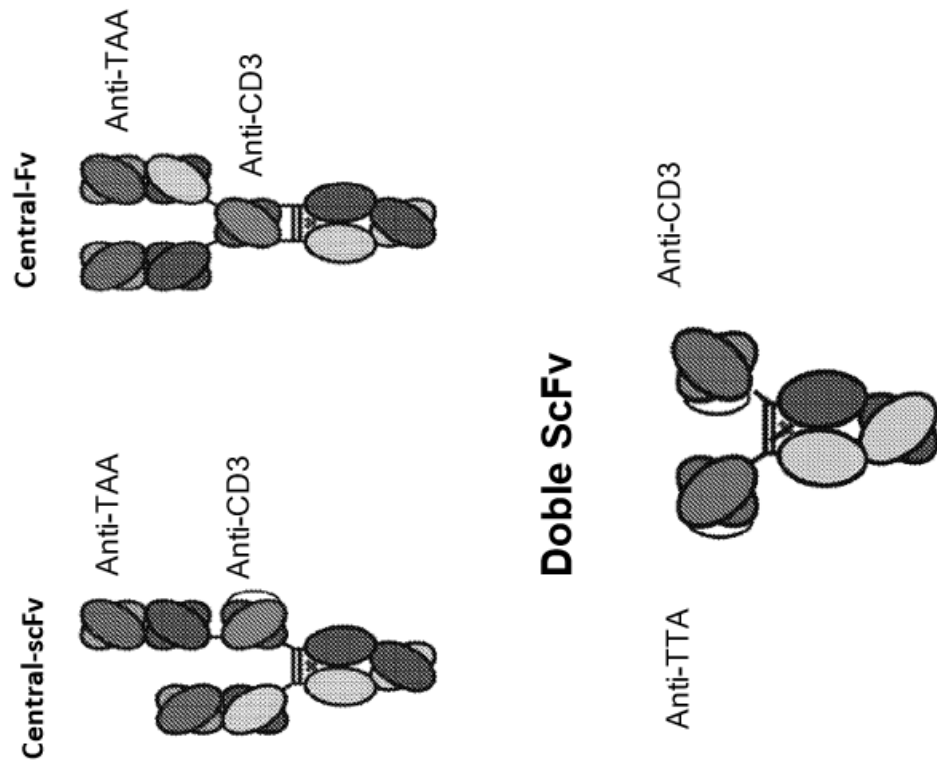
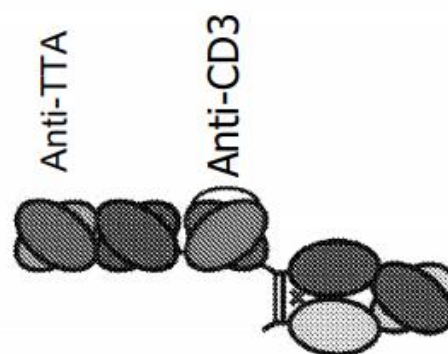


Figura 1C

Central-scFv de un brazo



Central-scFv de un brazo

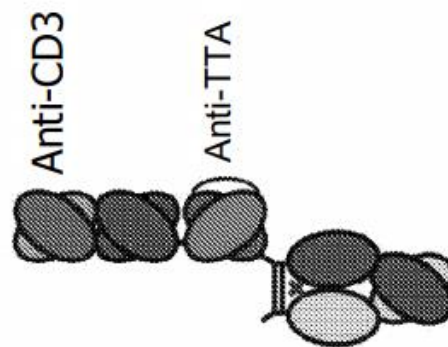


Figura 2
CD3 alto: Anti-CD3_H1.30_L1.47

Qué	Secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN ^{WVRQAPGKGLEWVGRI} <u>RSKYNIN</u> YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT ^{LVTVSS}	1
vhCDR1	TYAMN	2
vhCDR2	RIRSKYNIN ^{YATYYADSVK} G	3
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	4
Dominio ligero variable (vl)	QAVWTQEP ^{SLTVSPGGTVTLT} CGSSTGAVTTSN ^{YANWVQQKPGKSPRGLIGG} TNKRAPGV ^{PARFSGSLGGKAALTISGAQPE} DEADYYC ^{ALWYSNHWV} FGGGTKLTVL	5
vlCDR1	GSSTGAVTTSN ^{YAN}	6
vlCDR2	GTNKRAP	7
vlCDR3	ALWYSNHWV	8
scFv (que incluye el enlaceador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN ^{WVRQAPGKGLEWVGRI} <u>RSKYNIN</u> YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT ^{LVTVSS} <u>GNKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP</u> SLTVSPGGT VT ^{LT} CGSSTGAVTTSN ^{YANWVQQKPGKSPRGLIGG} TNKRAPGV ^{PARFSGSLGGKAALTISGAQPE} DEADYYC ^{ALWYSNHW} VFGGGTKLTVL	9

Figura 3

CD3 Alto-Int #1: Anti-CD3J-I1.32_L1.47

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS	10
vhCDR1	TYAMN	11
vhCDR2	RIRSKANNYATYYADSVKG	12
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	13
Dominio ligero variable (vl)	QAWTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	14
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	15
vlCDR2	GTNKRAP	16
vlCDR3	ALWYSNHWV	17
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	18

Figura 4

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

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSS	19
vhCDR1	TYAMN	20
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKKG	21
vhCDR3	HGNFGDEYVSWFAY	22
Dominio ligero variable (vl)	QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHHWVFGGGTKLTVL	23
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	24
vlCDR2	GTNKRAP	25
vlCDR3	ALWYSNHHWV	26
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSDKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT VTLCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHW VFGGGTKLTVL	27

Figura 5

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

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTILTVSS	28
vhCDR1	TVAMN	29
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	30
vhCDR3	HGNFGDPYVSWFAY	31
Dominio ligero variable (vl)	QAVWTQPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTIVL	32
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	33
vlCDR2	GTNKRAP	34
vlCDR3	ALWYSNHWV	35
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTILTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT VTLCGSSTGAVTTSNYANWVQQPKGSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFSGGKLTIVL	36

Figura 6

CD3 intermedio: Anti-CD3_H1.33_L1.47

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFDYWGQGLTVTVSS	37
vhCDR1	TYAMN	38
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVK	39
vhCDR3	HGNFGDSVSWFDY	40
Dominio ligero variable (vl)	QAWTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSIGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGINKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	41
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	42
vlCDR2	GTNKRAP	43
vlCDR3	ALWYSNHWV	44
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAWVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSIGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGINKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVL	45

Figura 7

CD3 bajo: Anti-CD3_H1.31_L1.47

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS	46
vhCDR1	TVAMS	47
vhCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKGR	48
vhCDR3	HGNFGDSYVSWFAY	49
Dominio ligero variable (vl)	QAVWTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGGKAALTISGAQPE DEADYYCALWYSNHHWVFGGGTKLTVL	50
vlCDR1	GSSTGAVTTSNYAN	51
vlCDR2	GTNKRAP	52
vlCDR3	ALWYSNHHWV	53
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVWTQEPSLTVSPGGTV TLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHHWV FGGGTKLTVL	54

Figura 8

CD38 alto: OKT10_H1.77_L1.24

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTITVTVSS	55
vhCDR1	YSWMIN	56
vhCDR2	EINPQSSTINYATSVKKG	57
vhCDR3	YGNWFPY	58
Dominio ligero variable (vl)	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYASARYSGVPDRFTGSGGTDFTLTISLQPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK	59
vlCDR1	RASQNVDTWVA	60
vlCDR2	SASYRYS	61
vlCDR3	QQYDSYPLT	62
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTITVTVSSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ NVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYASARYSGVPDRFTGSGGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIK	63

Figura 9

CD38 intermedio: OKT10_H1L1.24

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD FSR SWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPD SS TIN Y ATSVKGRFTISRDN SK NTLYLQ MNSLRAEDTAVYCYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS	64
vhCDR1	RSWMN	65
vhCDR2	EINPD SS TIN Y ATSVK G	66
vhCDR3	YGNWFPY	67
Dominio ligero variable (vl)	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIN Y SASYRYS GV PD RF TGSGSGTDFLTIS SL QPEDFA TYFCQQYDSYPLTFGGG TK LEIK	68
vlCDR1	RASQNVDTWVA	69
vlCDR2	SASYRYS	70
vlCDR3	QQYDSYPLT	71
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD FSR SWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPD SS TIN Y ATSVKGRFTISRDN SK NTLYLQ MNSLRAEDTAVYCYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ NVDTWVAWYQQKPGQSPKALIN Y SASYRYS GV PD RF TGSGSGTDFLTIS SL QPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGG TK LEIK	72

Figura 10

CD38 bajo: OKT10_H1L1

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD <u>FSRW</u> MN <u>WVRQAPGKGLEWVSEINPD</u> SS <u>TINYATSVKGRFTISR</u> DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS	73
vhCDR1	RSWMN	74
vhCDR2	EINPDSS <u>TINYATSVK</u> G	75
vhCDR3	YGNWFPY	76
Dominio ligero variable (vl)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD <u>FSRW</u> MN <u>WVRQAPGKGLEWVSEINPD</u> SS <u>TINYATSVKGRFTISR</u> DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS	77
vlCDR1	RASQNVDTNVA	78
vlCDR2	SASYRYS	79
vlCDR3	QQYDSYPLT	80
scFv (que incluye el enlazador cargado)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD <u>FSRW</u> MN <u>WVRQAPGKGLEWVSEINPD</u> SS <u>TINYATSVKGRFTISR</u> DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS <u>QPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF</u> <u>DFSR</u> WMN <u>WVRQAPGKGLEWVSEINPD</u> SS <u>TINYATSVKGRFTISR</u> DNSKNTLYLQ <u>MNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG</u> QGLTVTVSS	81

Figura 11

XENP15331XENP13551 HC-Fab SEQ ID NO:82

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINVATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCYGNWFPYWG
 QGTLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPKSC
 DKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

XENP13551 HC-scFv SEQ ID NO:83

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVRHGNFGDS
 YSWFAFWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13551 LC SEQ ID NO:84

DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figure 12

XENP13243 HC-Fab SEQ ID NO:85

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSMNVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWFPYVW
GQGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVWSVLTVLHQQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

XENP13243 HC-scFv SEQ ID NO:86

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVRHGNFGDS
YWSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRW/SVLTVLHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13243 LC SEQ ID NO:87

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIVSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIPTPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 13

XENP14702 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 1 (anti-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1.77)) SEQ ID NO:88

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSITINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWG
 QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSDTKVDKKVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

XENP14702 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 2 (anti-CD3 scFv-Fc (ctCD3 H1.31 1.1.47)) SEQ ID NO:89

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
 VSWFAYWGGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIG
 GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVTKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14702 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena ligera (anti-CD38 (OKT10 L.1.2.4H SEQ ID NO:90

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQQYDSYPLTFGGGGTKLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 14

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

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCARYNWFPYW
GQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKA
LPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVRHGNFGD
SYVSWFDYWGGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVWTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:93)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYASRYSGVDPDRFTGSGSGDTFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLSTLTLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 15

XENP14701 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 1 (anti-CD38 Fab-Fc (OKT10 H1)) (SEQ ID NO:94)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSWMINWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
 GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPKS
 CDKTHTCPAPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFLLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

XENP14701 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 2 (anti-CD3 scFv-Fc (ctCD3 H1.31. 1.1.47)) (SEQ ID NO:95)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRRHGNFGDSY
 VSWFAYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIG
 GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPAPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDSGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14701 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena ligera (anti-CD38 (OKT1.0 LD)) (SEQ ID NO:96)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 16

XENP14703 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 1 (anti-CD38 Fab-Fc (OKTIO H1)) (SEQ ID NO:97)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDYSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYVW
 GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS
 CDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

XENP14703 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena pesada 2 (anti-CD3 scFv-Fc (aCD3 H 1.31 L1.47)) (SEQ ID NO:98)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
 VSWFAYWGGQTLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGTITLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIG
 GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP14703 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3 Cadena ligera (anti-CD38 (OKTIO L1.53)) (SEQ ID NO:99)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIIYASYSRKSGVPDRFTGSGSGTDFITLTISLQPEDFATYFCQQQYDSYPLTFGGGGTKLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 17

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRW~~MINVVRQAPGKGLEWVSEINPDSTIN~~YATSVKGRFTISRD~~SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
 GGGLTVTVSS/ASTKGPVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVY~~TLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGF~~PSDIAVEWESDGGQPEN~~NYKTT~~PPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMINVVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
~~YVSWFAYWGQGLTVTS~~SGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP~~SLTVSPGGT~~VT~~LT~~CGSSIGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGG~~TNKR~~APGVPARFSGSLL
 GGKAALTISGAQPEDEADY~~CALWYSNHWVFGGGTK~~LT~~VL~~/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY~~TLPPS~~REQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:102)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 18

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

HC 1 (SEQ ID NO:103)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWFPYWG
QGTLTVSS/ASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDDKKVEPKS
CDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVWTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFGFVPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:104)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMN WVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGLTVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSIGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVWTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:105)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIVSASYRSGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQQVDSYPLTFGGGTGLEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 19

XENP18971 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CDS (SP34_H1.32_L1.47)**HC 1 (SEQ ID NO:106)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FSRSWMN~~WVRQAPGKGLEWVSEINPD~~SS~~TINYATSVKGRFTISRDN~~SKNTLY~~QMN~~SLRAEDTAVYYCARYGNW~~FPYVW
 GIHC 1 (SEQ ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKHTCTCPPCAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVS~~GF~~YPSDIAVEWESDGGQPENNYKTT~~PPVLD~~SDG~~SFFLY~~SKLTVDKSRWEQGDV~~FSC~~VMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:107)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQAPGKGLEWVGRI~~SKANNYATYYADSVKGRFTISR~~DDSKNTLY~~QMN~~SLRAEDTAVYYCV~~RHGNF~~GD~~
 YVSWFAYWGQGTILVTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEP~~SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKR~~APGV~~PAR~~FSGS
 LLGGKAALTISGAQPEDEADYY~~CALWY~~SNHWVFGGGGKLT~~VL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKHEDPEVKFNW~~VVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV~~KL~~TCLVKG~~GF~~YPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTT~~PPVLD~~SDG~~SFFLY~~SKLTVDKSRWQQGNV~~FSC~~VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:108)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKAL~~IYS~~ASYRYS~~GV~~PD~~RFT~~GGSGGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLIFGGGGTKLEIK/RTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV~~VCLLNNFY~~PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS~~TL~~SLT~~LS~~KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 20

XENP18969 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1,24) x anti-CD3 (SP34_H1.33„L1.47)**HC 1 (SEQ ID NO:109)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSTINAYATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPYVW
 GQGTLTIVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNVKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:110)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMINWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
YVSWFDYWGQGTLTIVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTINKRAPGVPARFSGS
 LLGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHITCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGV
 EVHNAKTPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:111)

DIVMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKEIK/RTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 21

XENP18970 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1.24) x anti-CD3 (SP34...H1.31.J.1.47)**HC 1 (SEQ ID NO:112)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FS~~SWMNWVRQAPGKGL~~EW~~SEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN~~SK~~NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFFPYW
 GQGTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
 SCDKTHCTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL
 PAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:113)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAM~~SW~~VRQAPGKGL~~EW~~GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS~~KN~~TLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY
 VSWFAYWGQGLTVSS/~~GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS~~/QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHCTPCPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:114)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKAL~~Y~~ASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQQYDSYPLTFGGGTKEIK/RTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTLSKADYEHK~~Y~~VACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 22

XENP18972 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD5 (SP34_H1.33_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:115)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FS~~RW~~MIN~~W~~VR~~QAPGKGLEWVSEIN~~PD~~SS~~TIN~~YATSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPVW
GQGT~~LV~~TVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
QKSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:116)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF~~SY~~AM~~N~~W~~VR~~QAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
YVSWFDYWGQGT~~LV~~TVSS/GKPGSGKPGSGKPGSG/QA~~V~~VTQEP~~SL~~TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN~~Y~~ANW~~V~~QKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPA~~R~~FSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYC~~AL~~WYSNHHWVFGGG~~TK~~LT~~VI~~/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKHEDPEVKFNWVVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV~~KL~~TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV~~F~~SCVMHEALHNHYTQKSLSPGK

LC (SEQ ID NO:117)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKAL~~I~~YSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT~~K~~LEIK/RTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 23

XENP18973 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CDs (SP34_H1.31_L1.47)**HC 1 (SEQ ID NO:118)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSMNWNVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPYVW
 GGQTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:119)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDSY
 YSWFAYWGQGTLLTVSS/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS/QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL
 GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVKHEDPEVKFNWVVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:120)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYASARYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIK/RTV
 AAPSVFIQPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 24

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

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINVATSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCARYGNWFPYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCVRHGNFGD
SYVSWFDYWGGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVWTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS
LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:123)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALYASRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYFCQQYQVDSYPLTFGGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 25

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

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINVATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARYGNWFPYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWWVRQAPGKCLEWVGRIIRSKYNNVATVYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCVRHGNFGDS
YVSWFAVWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL
LGKKAALTISGAQPEDEADWYCALWYSNHHWVFGCGTKLTLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:126)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALISASYRSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQQVDSYPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 26

XENP13694 Fab-scFv-Fc anti-CD38 (OKT10_H1.77_L1.24, CD38 alto) x anti-CD3 (H1.79_L1.48)

HC 1 (Fab-Fc) (SEQ ID NO:127)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMINWVRQAPGKGLWVSEINPQSSITINVATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSDTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGK

HC 2 (scFv-Fc) (SEQ ID NO:128)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKCLEWVGRIIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS
YVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSL
LGKKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:129)

DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVDTWAWYQQKPGQSPKALYASVRYSGVPDRFTSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTGLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 27

>sp| P07766|CD3E_HUMANO Glicoproteína de superficie de células T, cadena épsilon de CD3

(SEQ ID NO:130)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQ

HNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCE

NCMEMDVMSVATIVVDICITGGLLLLVEYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERP

PPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRR

Figura 28

Secuencia de CD38 humana, "/" indica la unión con el dominio extracelular (ECD)

(SEQ ID NO:131)

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRAQLCLGVSILVLVVLAVV/VPRWRQQWSGPGTTKRF
 ETVLARC VKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCN
 KILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC
 SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA
 WVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESISKRNIFSCCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

Dominio ECD (SEQ ID NO:132)

VPRWRQQWSGPGTTKRFETVLARC VKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPC
 NKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDC
 SNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEA
 WVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESISKRNIFSCCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

Figura 29A

Monómero 1	Monómero 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

Monómero 1	Monómero 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

Monómero 1	Monómero 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

Monómero 1	Monómero 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

Monómero 1	Monómero 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 variantes de pl

<u>Región constante variante</u>	<u>Sustituciones</u>
pl_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pl_(-)_isostérico_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pl_(-)_isostérico_B	N208D Q295E Q418E N421D
pl_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pi_iso(+)	Q196K I199T N276K
pl_(+)_isostérico_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pl_(+)_isostérico_B	E269Q E272Q E283Q
pl_(+)_isostérico_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pl_(+)_isostérico_E269Q/E272Q	E269Q E283Q
pl_(+)_isostérico_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pl_(+)_isostérico_E269Q	E269Q

Figura 31 Variantes de supresión

Variante	Variante(s), 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	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

Figura 32

Monómero de scFv (+)	Monómero de Fab (-)
Variantes S364K/E357Q de pl del heterodímero	Variantes L368D/K370S de pl de la heterodimerización
Enlazador cargado de scFv opcional que incluye, pero sin limitarse a, (GKPGS) ₄	Sustituciones de pl isostéricas N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S para FcRn	± 428L/434S para FcRn
scFv de anti-CD3	Secuencias de Fv para anti-CD38

Monómero de scFv	Monómero de Fab
Variantes S364K/E357Q de pl del heterodímero	Variantes L368D/K370S de pl de la heterodimerización
Enlazador cargado de scFv opcional que incluye, pero sin limitarse a, (GKPGS) ₄	sustituciones de pl I199T IM203D K274Q R355Q Q419E K447del
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
± 428L/434S para FcRn (opcional)	± 428L/434S para FcRn (opcional)
scFv de anti-CD3	scFv de anti-CD38

Figura 33A

Enlazadores de scFv cargados positivamente

Nombre	Secuencia	Longitud	Carga	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGSGGGSGGGGS	15	0	133
Enlazador Whitlow	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	134
6paxA_1(+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	135
+B	GKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	136
+C	GGKSGGKGGSGGKGS	15	+3	137
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	138
+E	GKGKSGKGSGKGKS	15	+6	139
+F	GGKSGGKGGSGKGGGS	15	+3	140
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	141
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	142
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	143

Enlazadores de scFv cargados negativamente

Nombre	Secuencia	Longitud	Carga	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGSGGGSGGGSGGGGS	20	0	144
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	145
-B	GEGSGEGSGEGGS	15	-3	146
-C	GGESGGEGSGGEGS	15	-3	147
-D	GGESGGGESGGGES	15	-3	148
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	149
-F	GGESGGEGSGEGGS	15	-3	150
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	151

Figura 33B

Enlazadores de 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)
GTSGSSGSGSGSGSGGGG	(SEQ ID NO:157)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(SEQ ID NO:158)

Figura 34

XENP	Variante de sesgo del heterodímero, Cadena 1	Variante de sesgo del heterodímero, Cadena 2	Rendimiento del heterodímero (%)	CH3 Tm (°C)
12757	ninguno	ninguno	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

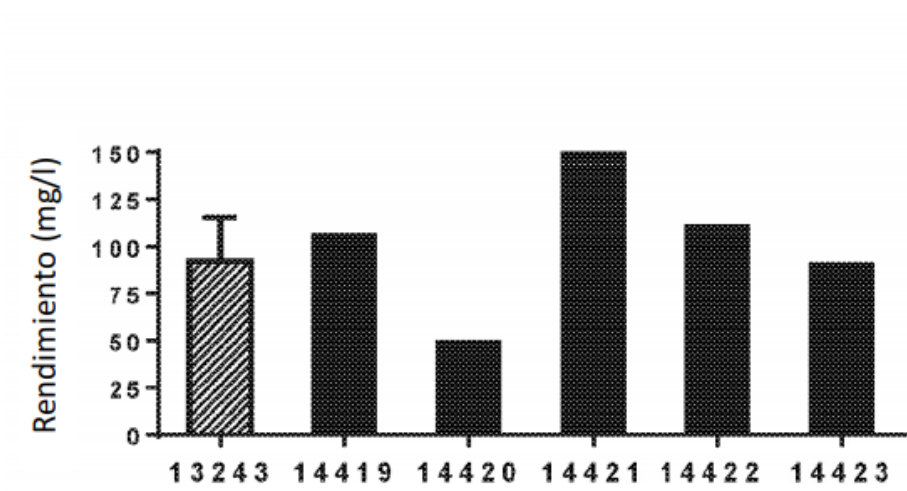


Figura 36

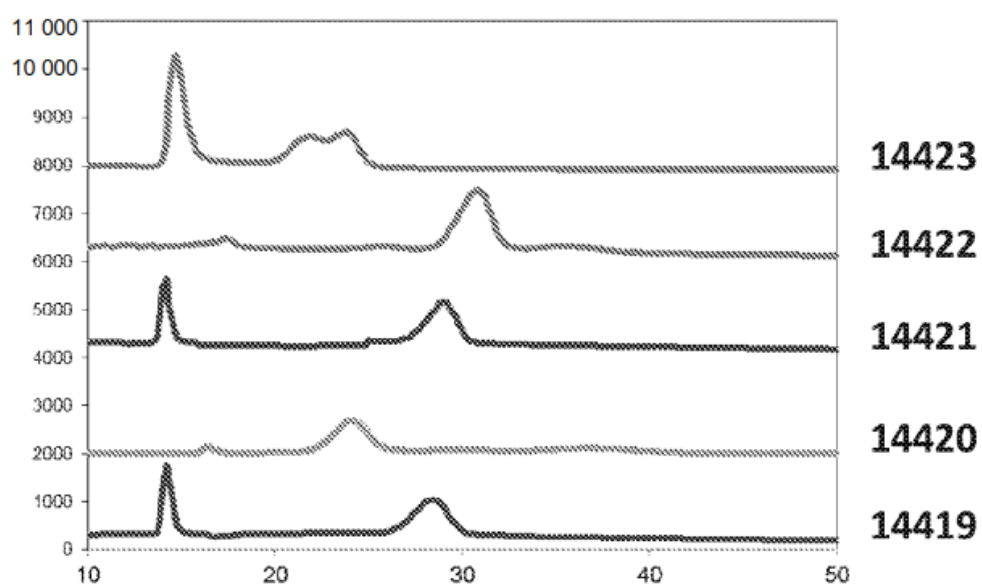


Figura 37

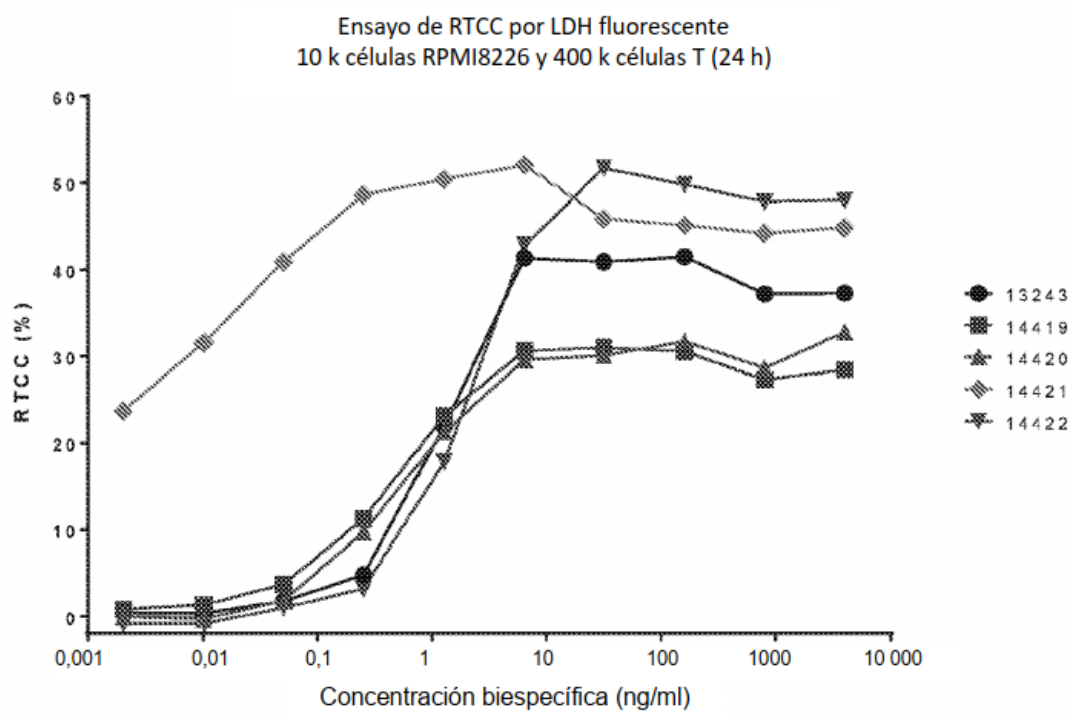
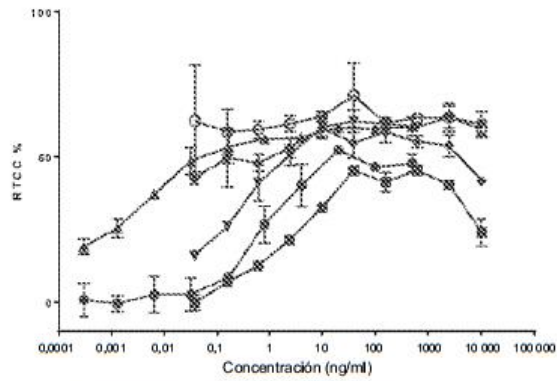
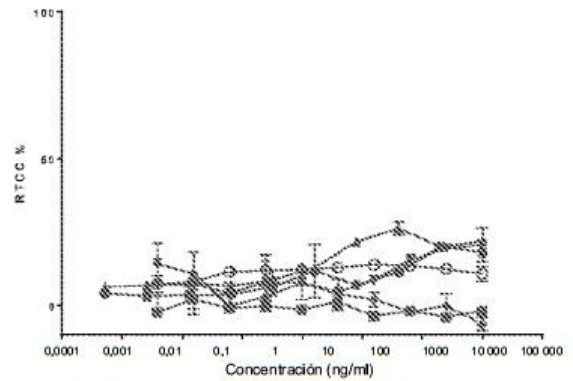


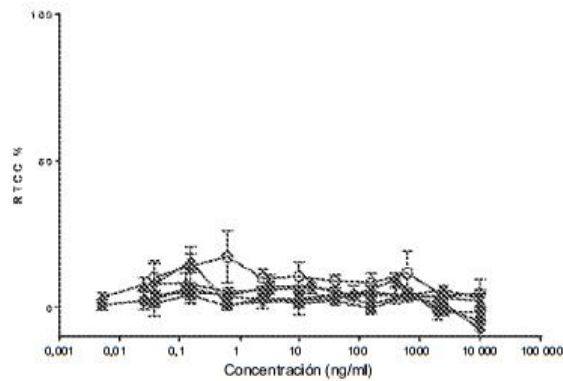
Figura 38



- ✧ XENP13243 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP13551 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15429 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15432 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15435 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15436 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3



- ✧ XENP15055 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15426 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15428 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15431 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15434 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15437 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3



- ✧ XENP147D1 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP147D2 Fab-scFv-Fc anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15427 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15430 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3 de un brazo
- ✧ XENP15433 mAb-scFv anti-CD38 x anti-CD3
- ✧ XENP15436 central-scFv anti-CD38 x anti-CD3

Figura 39

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

HC 1 (SEQ ID NO:159)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:160)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGS/EVQLVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLM
 NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
 VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGAALTISGAQPEADYYCALWYS
 NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:161)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 40

XENP14420 mAb-Fv anti-CDSS (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:162)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS/EVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMN
 SLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

HC 2 (SEQ. ID NO:163)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS/QAVVTQE
 PSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
 DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:164)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQP
 EDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 41

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

HC 1 (SEQ ID NO:165)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:166)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/ EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSP
GGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:167)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 42

XENP14422 central-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:168)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:169)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
WYSNHWVFGGGTKLTVL/GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:170)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 43

XENP14423 central-Fv anti-CDSS (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:171)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/ EVQLV
 ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNLTL
 QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS/ GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ. ID NO:172)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGS/ QAVV
 TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGAALTISGAQPE
 DEADYYCALWYSNHWFGGGKLTVL/ GGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:173)

DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSVGPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
 EDFATYFCQYDSYPLTFGGGT/KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 44

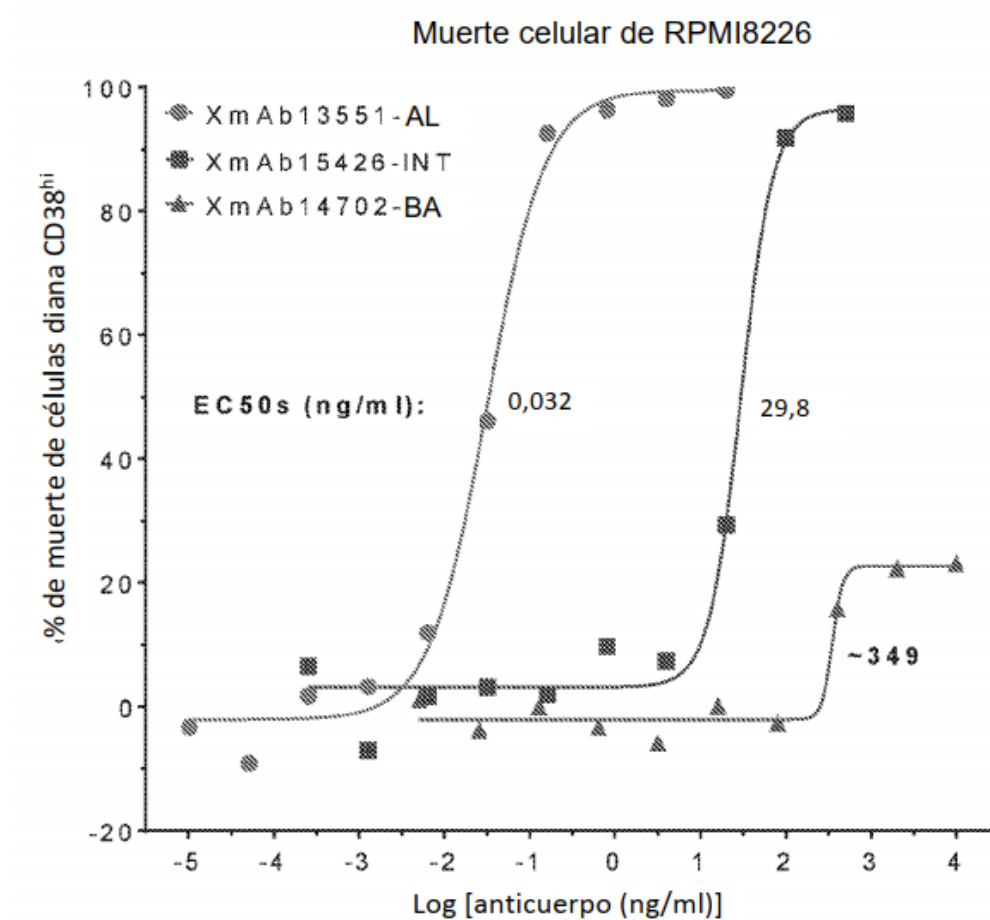


Figura 45

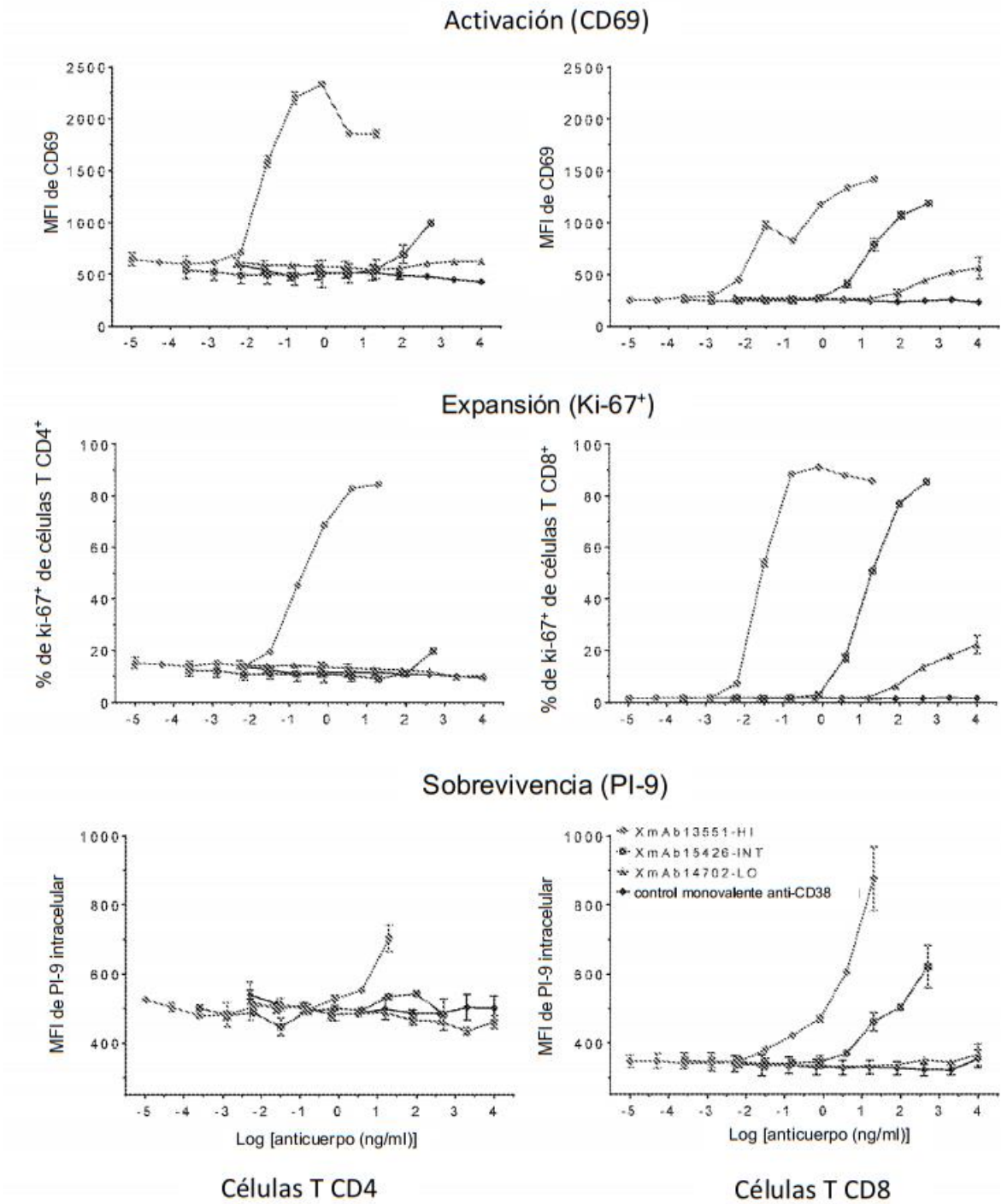


Figura 46

Diseño del estudio

- Ratones NSG con injerto de 5×10^6 células RPMI8226TrS (mieloma múltiple, que expresan luciferasa)
- Ratones con injerto IP de 10×10^6 PBMC humanas el día 0
- Ratones tratados IP +/- anticuerpos biespecíficos en los días 0 & 7
- Carga tumoral evaluada por imágenes bioluminiscentes (MS Lumina III)

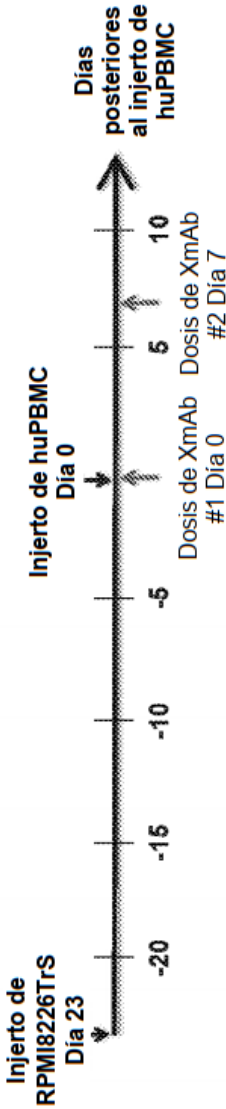


Figura 47

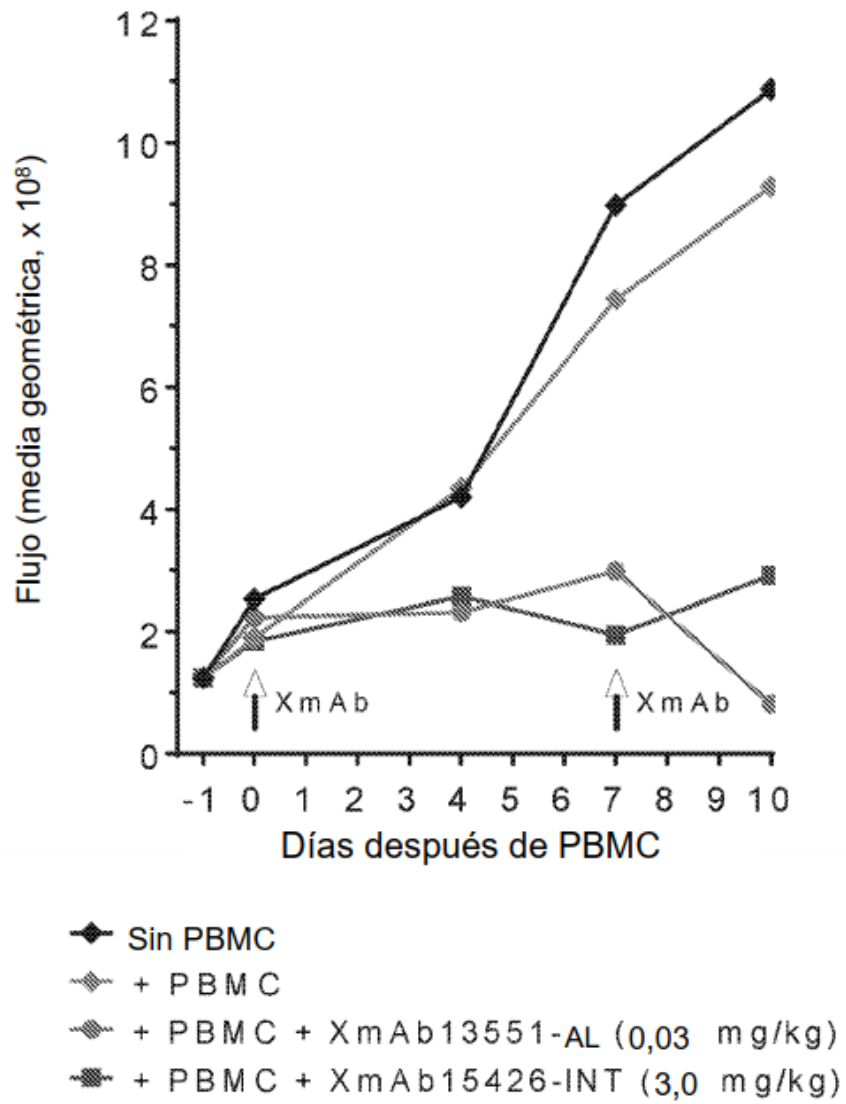
Transformación del flujo medio del grupo en función del tiempo

Figura 48

Imágenes bioluminiscentes (día 10)

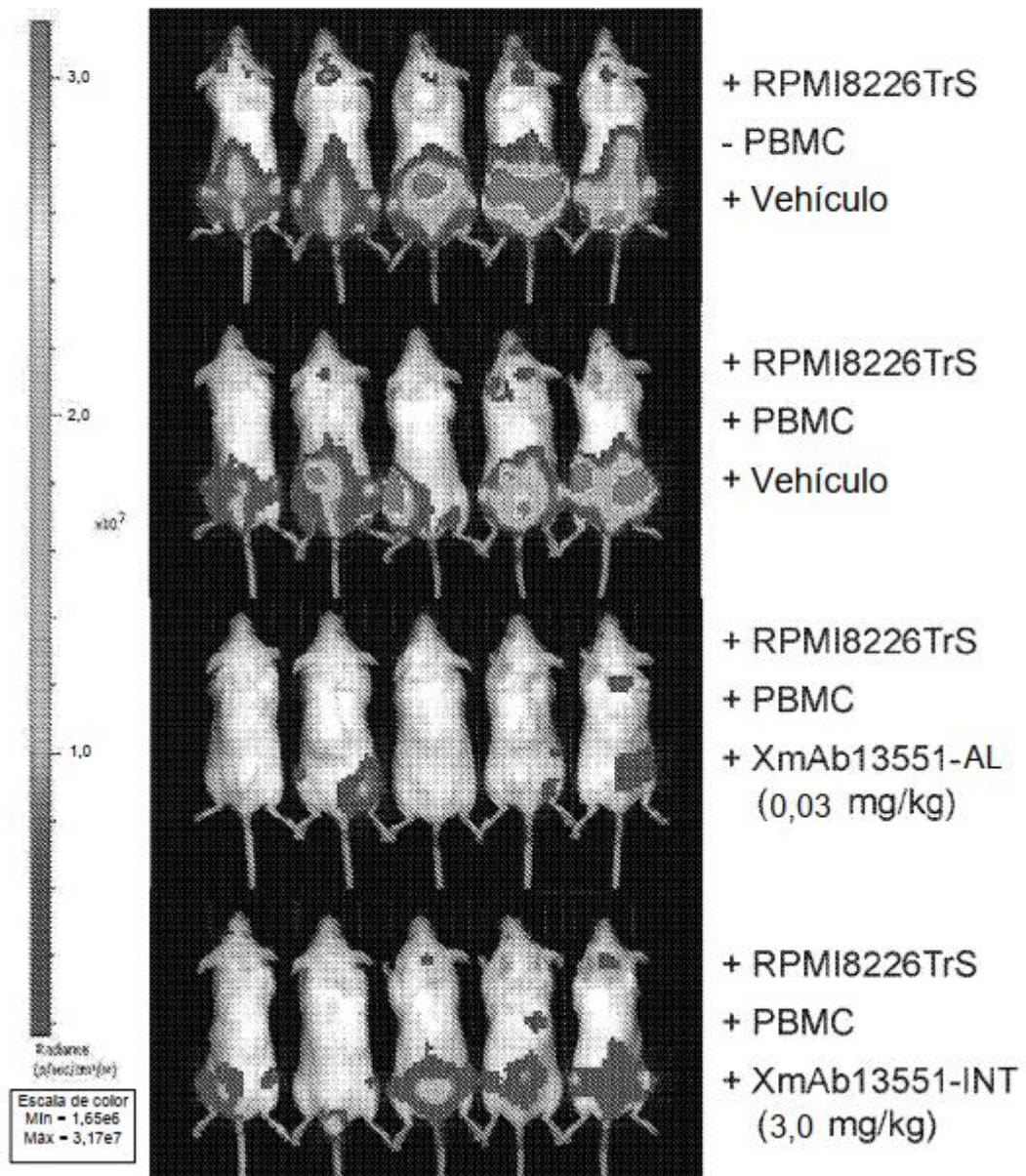


Figura 49

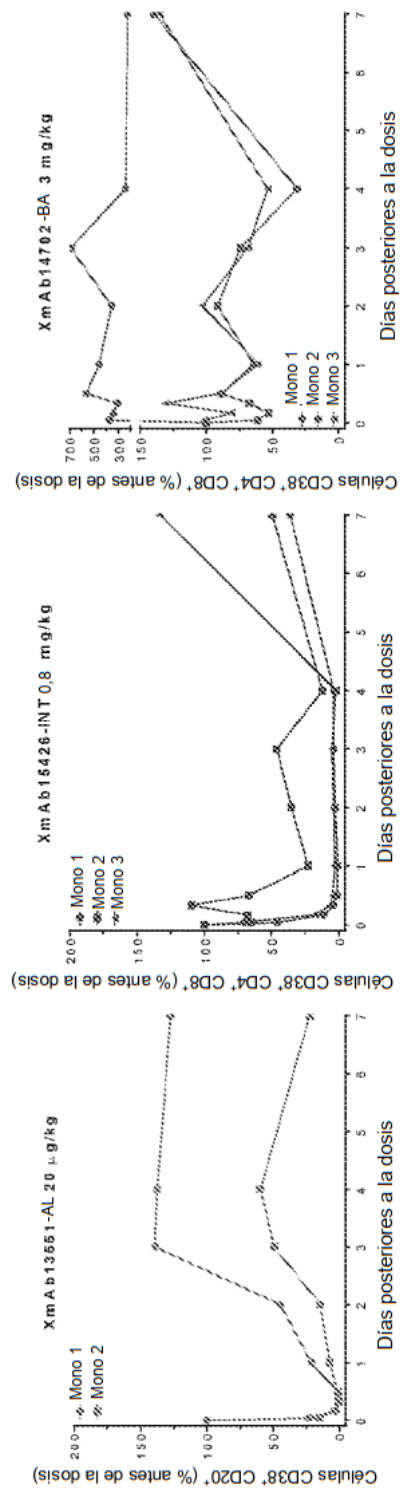


Figura 50

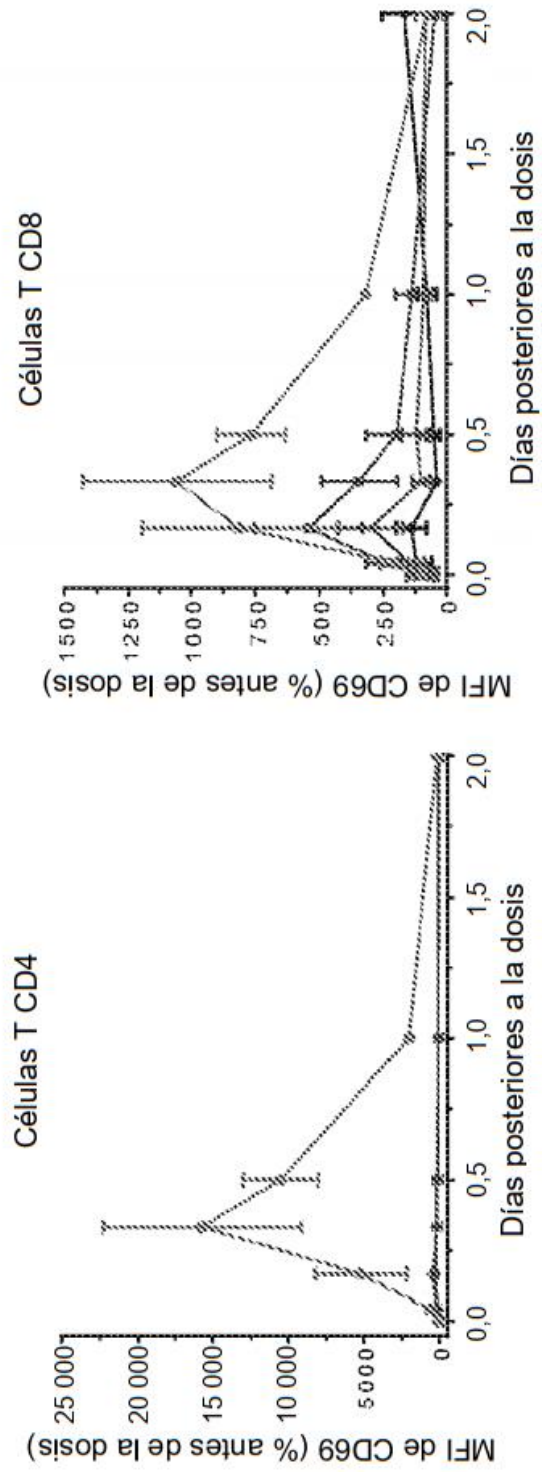


Figura 51

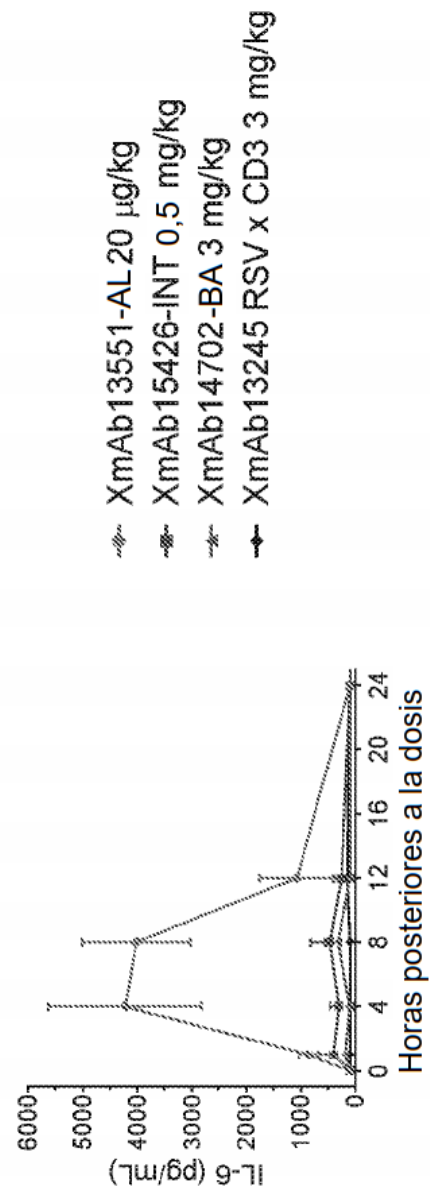


Figura 52

XENP15427 mAb-scFv anti-CD55 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 {H1.31_L1.47} de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:174)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ. ID NO:175)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESG
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
VTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:176)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDSYPLTFGGGTGLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 53

XENP15428 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.33_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:177)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:178)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FS~~SRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGT~~LV~~VSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS~~SS~~SGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN~~WVRQ~~APGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT~~LV~~VSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~TN~~KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:179)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS~~GVPDR~~FTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGT~~KL~~EIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 54

XENP15429 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:180)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:181)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD~~FS~~RSWMNWVRQAPGKGLEWVSEIN~~PD~~SSTINYATSVKGRFTISRDN~~SKNT~~
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY~~GNW~~FPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS~~SL~~LTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFT~~F~~SYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCVRH~~GNF~~GDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG~~GT~~NKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:182)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIY~~SA~~SYRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQ~~QY~~DSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 55

XENP15430 central-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.31_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:183)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:184)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLTVSPG
GTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVFGGGGLKTLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:185)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYFCQYDSYPLTGGGKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 56

XENP15431 central-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.33_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:186)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVHLQDVLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:187)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD⁵FSRSWMNWRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGT¹⁰LVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF¹⁵SYAMS¹⁶WVRQAPGKGLEWVGRI¹⁷RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT²⁰LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPG
GTVTLT²⁵CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIG²⁶TNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWVF³⁰GGGT³¹KLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDVLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:188)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS⁵GVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
EDFATYFCQQYDSYPLT¹⁰FGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 57

XENP15432 central-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47) de un brazo

HC 1 (SEQ ID NO:189)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEE
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:190)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD^{SR}SWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSTTINYATSVKGRFTISRDN^{SK}NT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARY^{GNW}FPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF^{STY}AMN^{WVR}QAPGKGLEWVGR^{IR}SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD^{SK}NTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCVRH^{GN}F^{GD}SYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLVSPG
GTVTLT^{CG}STGAVTTS^{NY}AN^{WV}QKPGKSPRGLIG^{GT}NKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYC^{AL}W
^{YS}NH^{WV}FGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:191)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYS^{AS}YRYS^{GV}PDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
EDFATYFC^{QY}DSYPLTFGGGTKEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 58

XENP15433 mAb-scFv anti-CD38 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.31_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:192)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:193)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLM
 NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
 VTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYS
 NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:194)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVPRFTGSGSGTDFTLTISLQ
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 59

XENP15434 mAb-scFv anti-CD55 (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.33_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:195)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:196)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLM
 NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPGGT
 VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVL

LC (SEQ ID NO:197)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
 EDFATYFCQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 60

XENP15435 mAb-scFv anti-CDSS (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:198)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:199)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
 GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM
 NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGT
 VTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEADYYCALWYS
NHWVFGGGKLTVL

LC (SEQ ID NO:200)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQP
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 61

XENP15436 central-scFv anti-CDSS (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.31_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:201)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:202)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQTLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
 MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTVSPG
 GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHWFFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:203)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPRFTGSGSGTDFTLTISLQ
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 62

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

HC 1 (SEQ ID NO:204)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:205)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
 MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPG
 GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHVVFGGGKTLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:206)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
 EDFATYFCQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 63

XENP15438 central-scFv anti-CDSS (OKT10_H1L1) x anti-CD3 (H1.30_L1.47)

HC 1 (SEQ ID NO:207)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HC 2 (SEQ ID NO:208)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPDSSTINYATSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE
 SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ
 MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPG
 GTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW
YSNHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSKHTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSREQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:209)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ
 EDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 64

	Afinidad por	α CD3 scFv-	K _D	Disminución en veces de la
XEMP	CD38	Fc	(nM)*	unión a CD3 de H1.30_L1.47
13243	bajo	H1.30_L1.47	4,91	1
14701	bajo	H1.31_L1.47	1640	330
14702	alto	H1.31_L1.47	1640	330
14703	V. bajo	H1.31_L1.47	1640	330

Figura 65

	Cantidad de ADN (%)				
Con- junto	Cadena ligera	HC1 (Fab-Fc)	HC2 (scFv-Fc)	Heterodímero de XENP13243 (%)	Heterodímero de 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

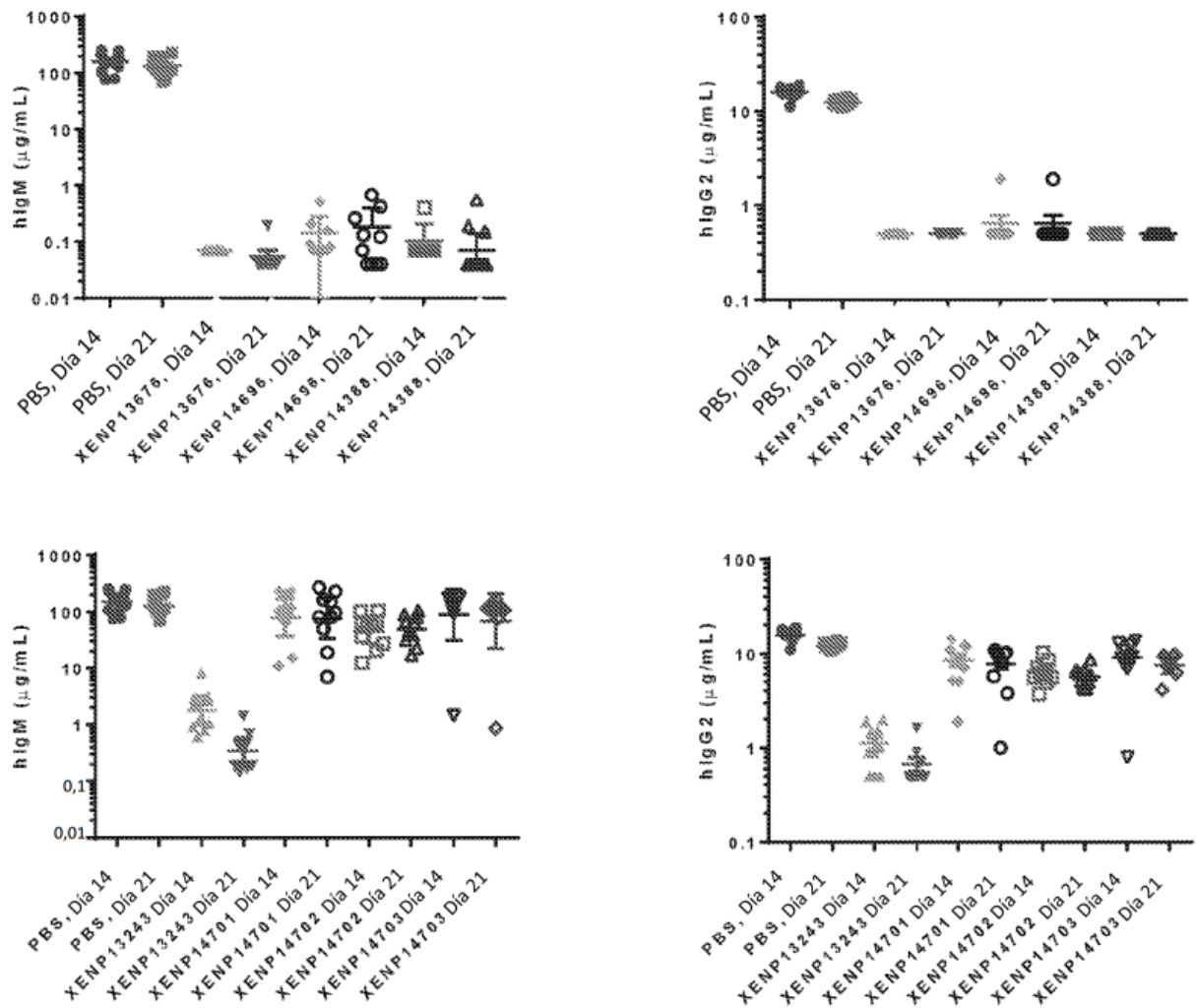


Figura 67A

ID de VH	ID de VL	Sustituciones de VH	Sustituciones de 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

ID de VH	ID de VL	Sustituciones de VH	Sustituciones de 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: secuencias anti-CD3

H1_L1.4

SEQ ID NO:210

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:211

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

SEQ ID NO:212

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:213

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

Figura 68B

H1.30_L1.47

SEQ ID NO:214

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:215

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:216

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:217

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68C

H1.33_L1.47

SEQ ID NO:218

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:219

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:220

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:221

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68D

H1.31_L1.47

SEQ ID NO:222

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:223

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

SEQ ID NO:224

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:225

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

Figura 68E

H1.32_L1.47

SEQ ID NO:226

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWWFGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:227

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWWFGGGKLTVL

SEQ ID NO:228

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:229

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWFGGGKLTVL

Figura 68F

H1.88_L1.47

SEQ ID NO:230

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:231

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

SEQ ID NO:232

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:233

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

Figura 68G

H1.89_L1.47

SEQ ID NO:234

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTlVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:235

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTlVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:236

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTlVTVSS

SEQ ID NO:237

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68H

H1.90_L1.47

SEQ ID NO:238

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:239

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

SEQ ID NO:240

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:241

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

Figura 68I

H1.91_L1.47

SEQ ID NO:242

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:243

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:244

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNEFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:245

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWWVFGGGTKLTVL

Figura 68J

H1.92_L1.47

SEQ ID NO:246

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:247

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

SEQ ID NO:248

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:249

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

Figura 68K

H1.93_L1.47

SEC ID NO: 250

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:251

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:252

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:253

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68L

H1.94_L1.47

SEQ ID NO:254

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:255

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:256

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68M

H1.96_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFAYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68N

H1.97_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFGGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGKLTVL

Figura 68O

H1.98_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

Figura 68P

H1.99_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT LVT VSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT LVT VSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGT LVT VSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV PARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL

Figura 68Q

H1.100_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTlTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTlTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGTlTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68R

H1.101_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFVGGGKLTVL

Figura 68S

H1.102_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

Figura 68T

H1.103_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNYVSWFDYWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGGTKLTVL

Figura 68U

H1.104_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

Figura 68V

H1.105_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKTLTVLGSHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE
ADYYCALWYSNHWVFSGGKTLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGGQTLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKTLTVL

Figura 68W

H1.106_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68X

H1.107_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGKLTVL

Figura 68Y

H1.108_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 68Z

H1.109_L1.47

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPED
EADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:XXX

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDD
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:XXX

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS
GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

Figura 69

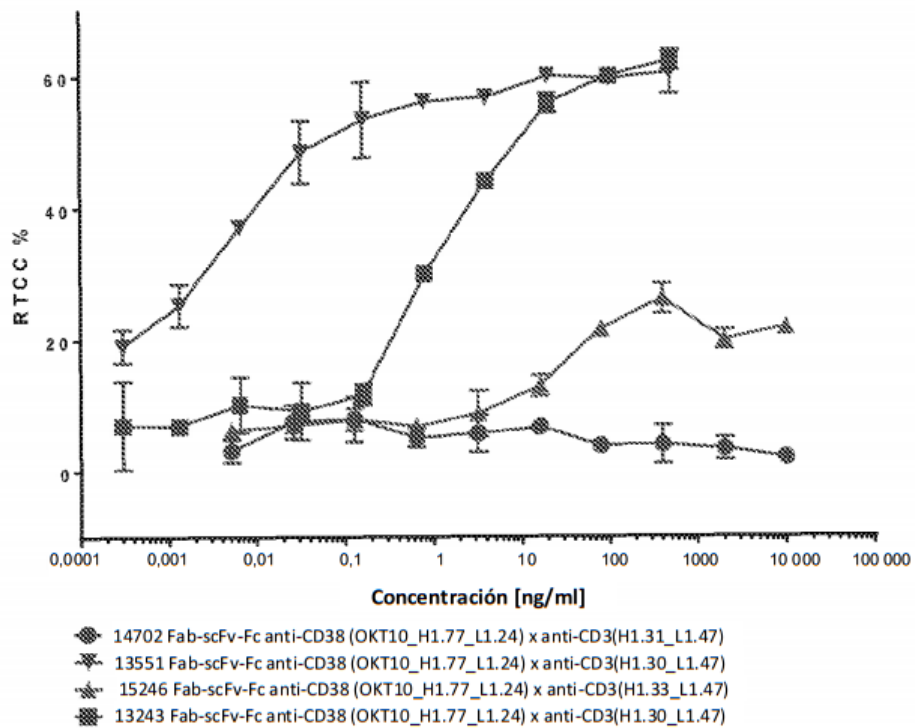
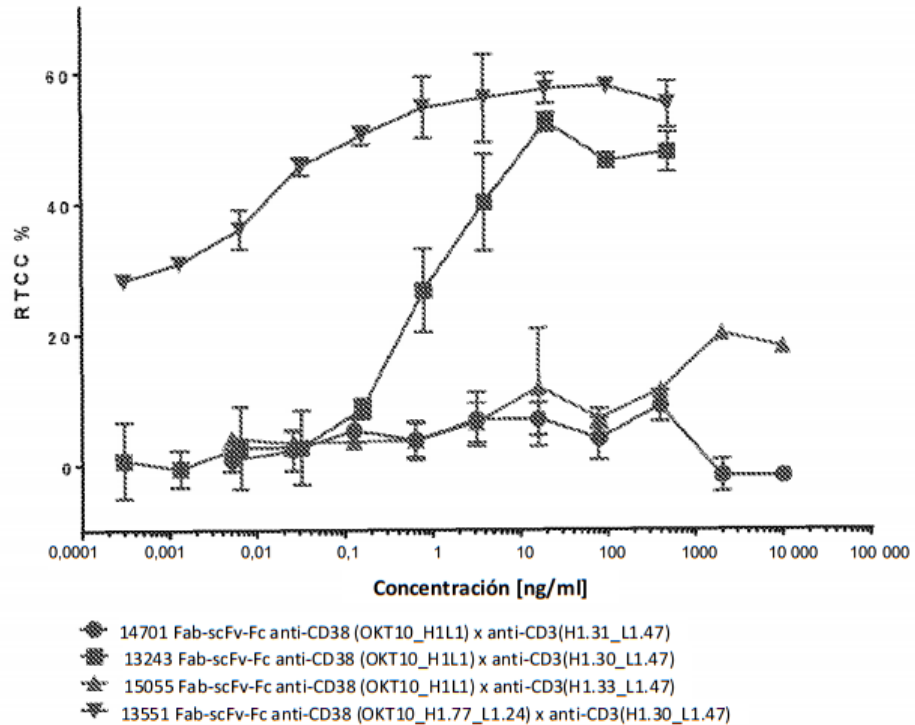


Figura 70

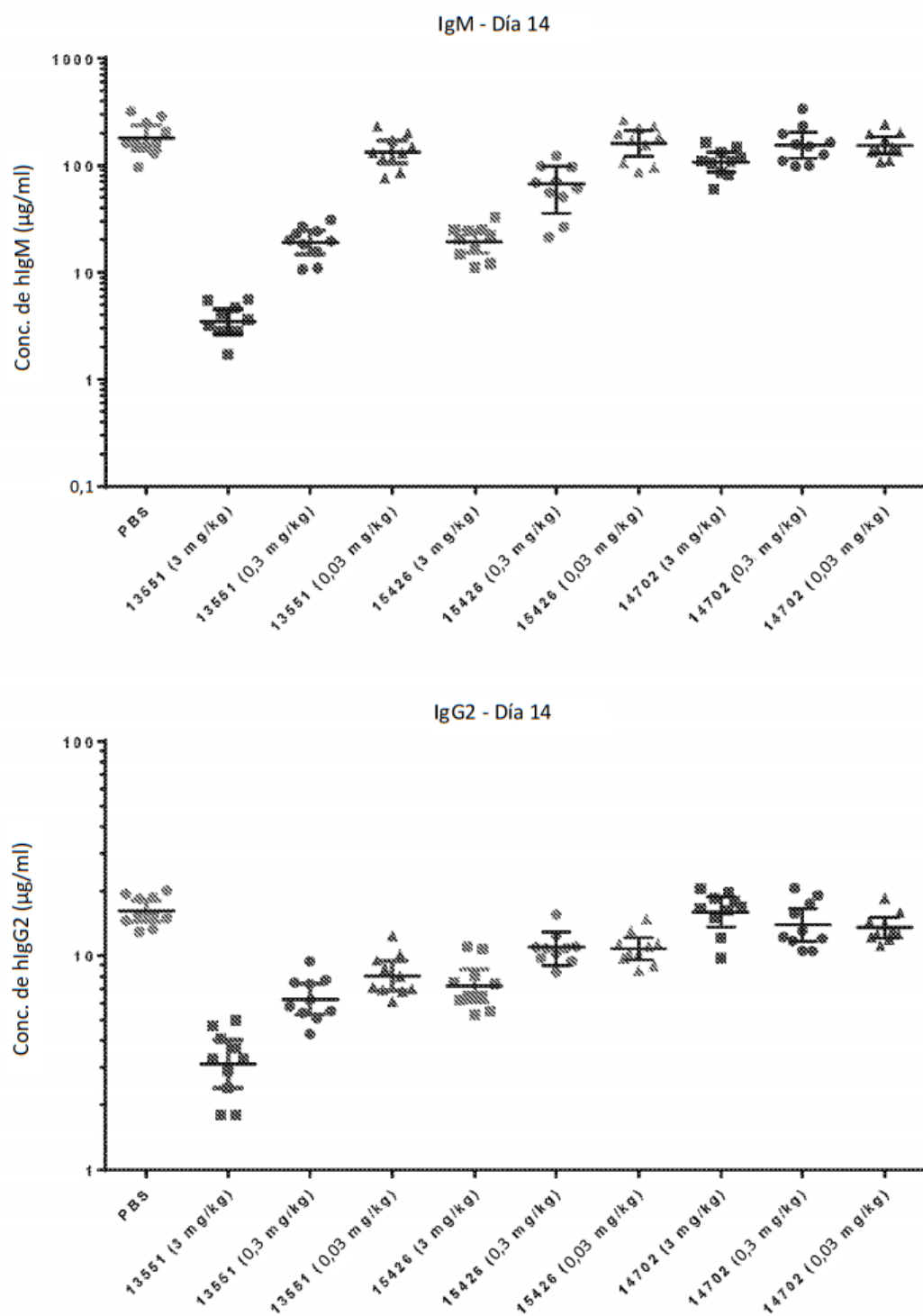


Figura 71

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)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVQLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 72

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

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

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDYAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDYAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVLPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 73

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

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

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSKST
 AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
 NTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
 LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
 YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
 SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 74

XENP13676 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.30__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 75

XENP14696 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.31__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 76

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 77

XENP15053 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.33__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 78

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSVVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 79

XENP15631 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.89__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWVGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 80

XENP15632 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.90__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYIHWFQKQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 81

XENP15633 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.91__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 82

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 83

XENP15635 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.93__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGESYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQKQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 84

XENP15636 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.94__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGRVTITCRASSSVSYIHWFQKQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 85

XENP15638 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.95__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVCLTKLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 86

XENP15639 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1L1) x anti-CD3 (H1.96__L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSI
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 87

XENP13677 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.30_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 88

XENP14388 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.31_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDVAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 89

XENP14389 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.32_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYYCALWYSNHWWFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 90

XENP14390 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.33_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWFVGGGKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWFEQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 91

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGPSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWWFGGGTCLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 92

XENP14392 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.89_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 93

XENP14393 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.90_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGRVTITCRASWSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 94

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 95

XENP16367 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.99_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPKGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 96

XENP16368 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.100_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHVWFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 97

XENP16369 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.101_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFDYWGGQTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 98

XENP16370 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.102_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLIEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFDYWGGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 99

XENP16371 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.103_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDNVYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHVWVFGGGTKLTVLEPKSSDKHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Figura 100

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWVFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 101

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDQYVSWFDYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 102

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 103

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSED TAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGASYVSWFAYWGQGT LTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 104

XENP16376 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B8_H1.2O2_L1.113) x anti-CD3 (H1.108_L1.47)

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPEN
NYKTTTPVLDSGSDGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFAQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 105

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

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSA
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYMGGDWYFDVWGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPEN
NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATAYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEA
DYICALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

LC (SEQ ID NO:XXX)

QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 106

>sp | P11836 | CD20_HUMANO Antígeno de linfocito B CD20

SEQ ID NO:XXX

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKTLGAVQIMNG
LFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSLAATEKNSRKCLVKGKMIMN
SLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPST
QYCYSIQSLFLGILSVMLIAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTI
EIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

>sp | P26951 | IL3RA_HUMAN Subunidad alfa del receptor de interleucina-3 (CD123)

SEQ ID NO:XXX

MVLLWLTLLIALPCLLQTKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSM
PAVNNSYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKPWAGAENLTCWIHDVDFL
SCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVANRRQQYECLHYKTDAGTRIGCRFDDISRLSSGSQSS
HILVRGRSAAFIPCTDKFVVSQIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRKFRYEL
QIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLNPGTYTVQIRARERVYELSAWSTPQRFECQDEEGAN
TRAWRTSLIALGTLLALVCVFVICRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVVWEAG
KAGLEECLVTEVQVVQKT

Figura 107

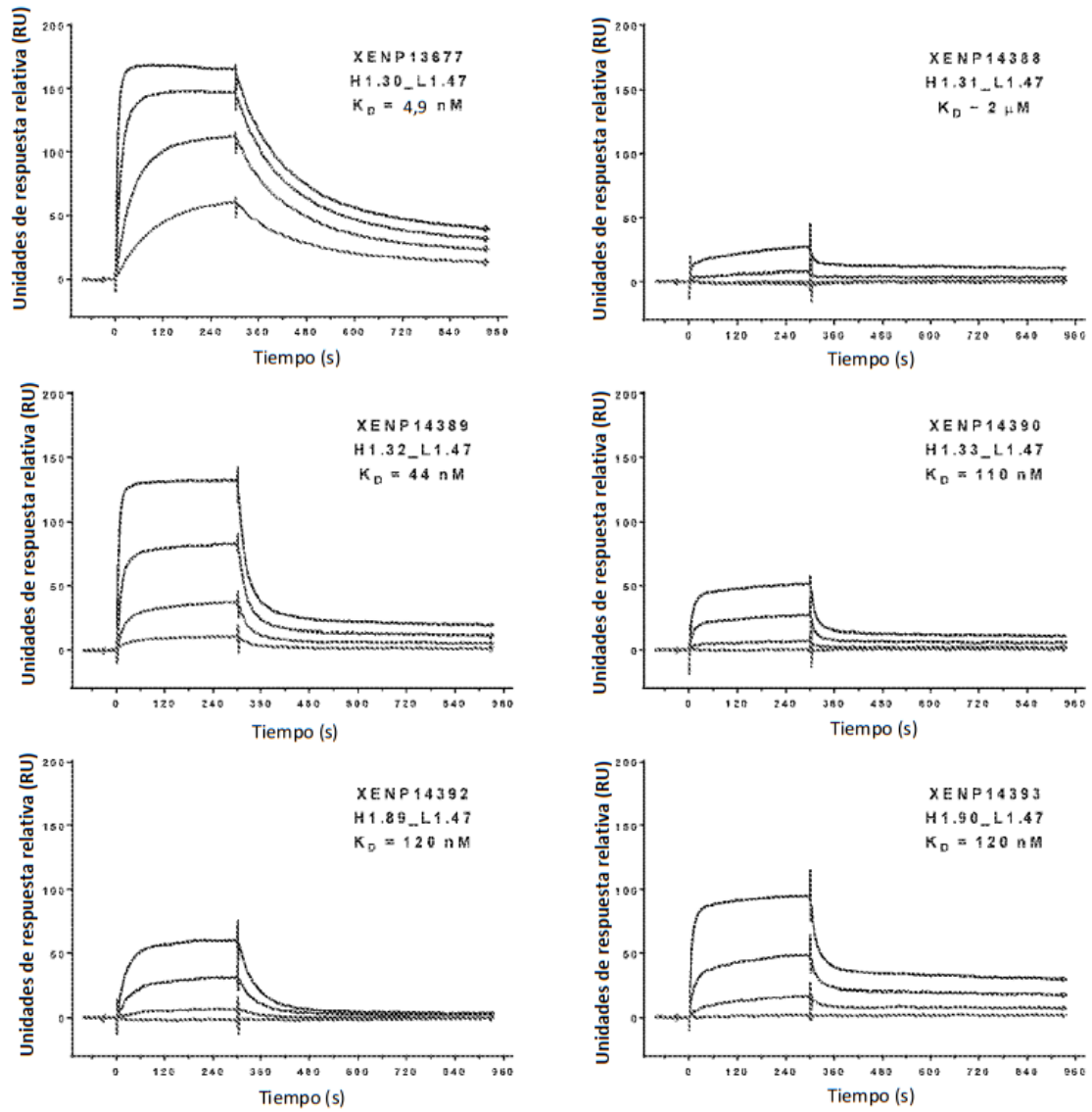


Figura 108

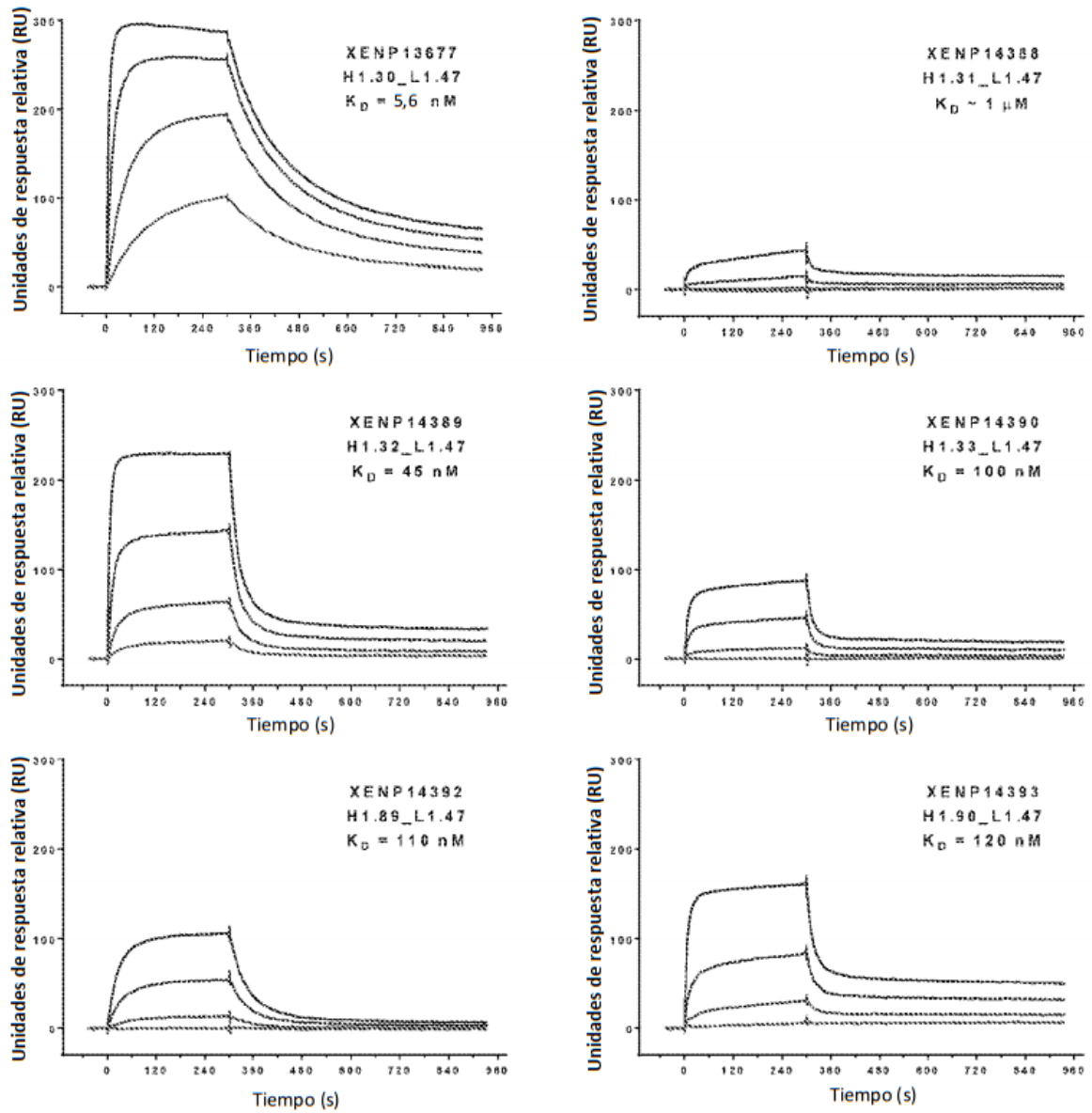


Figura 109

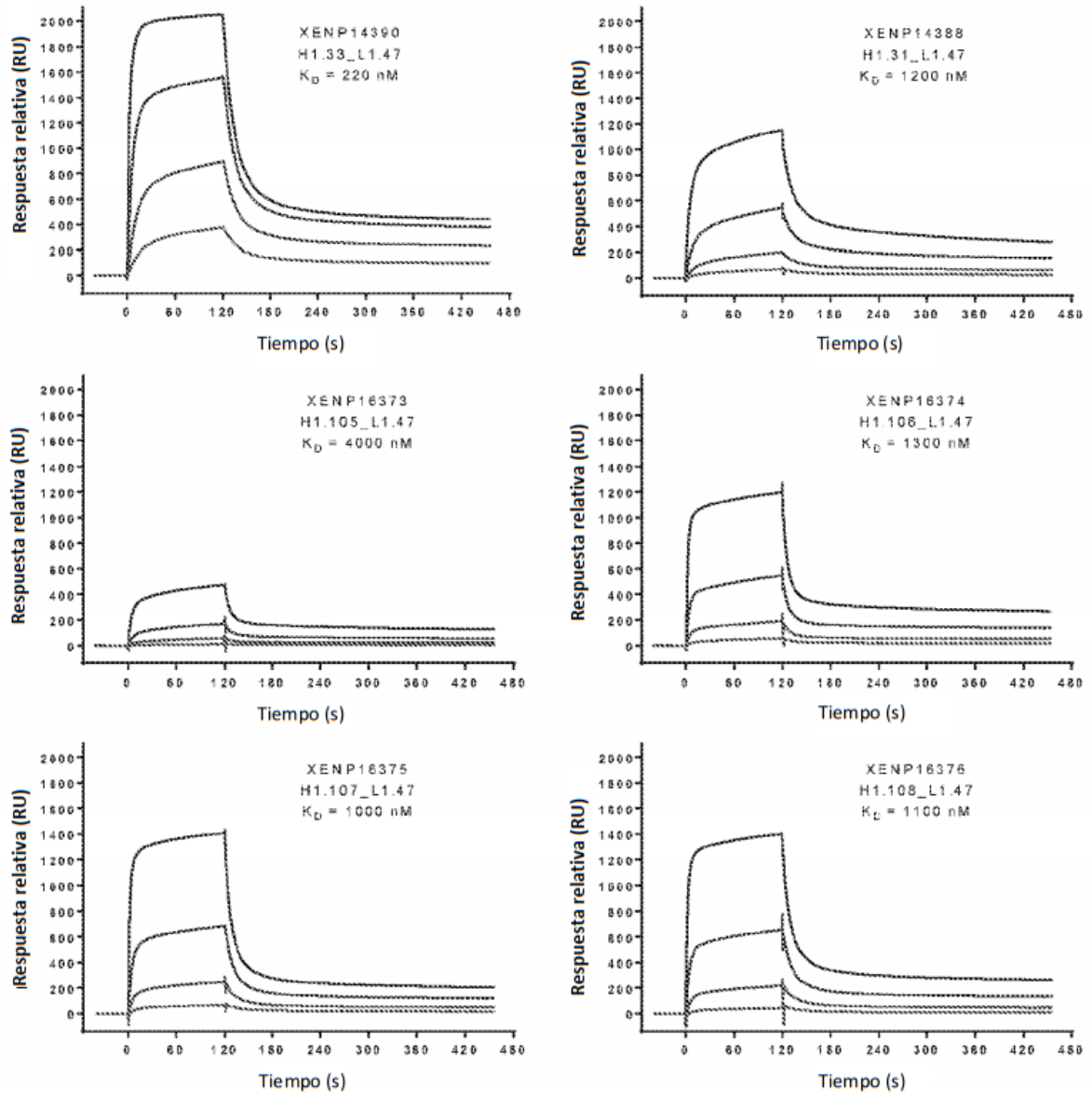


Figura 110

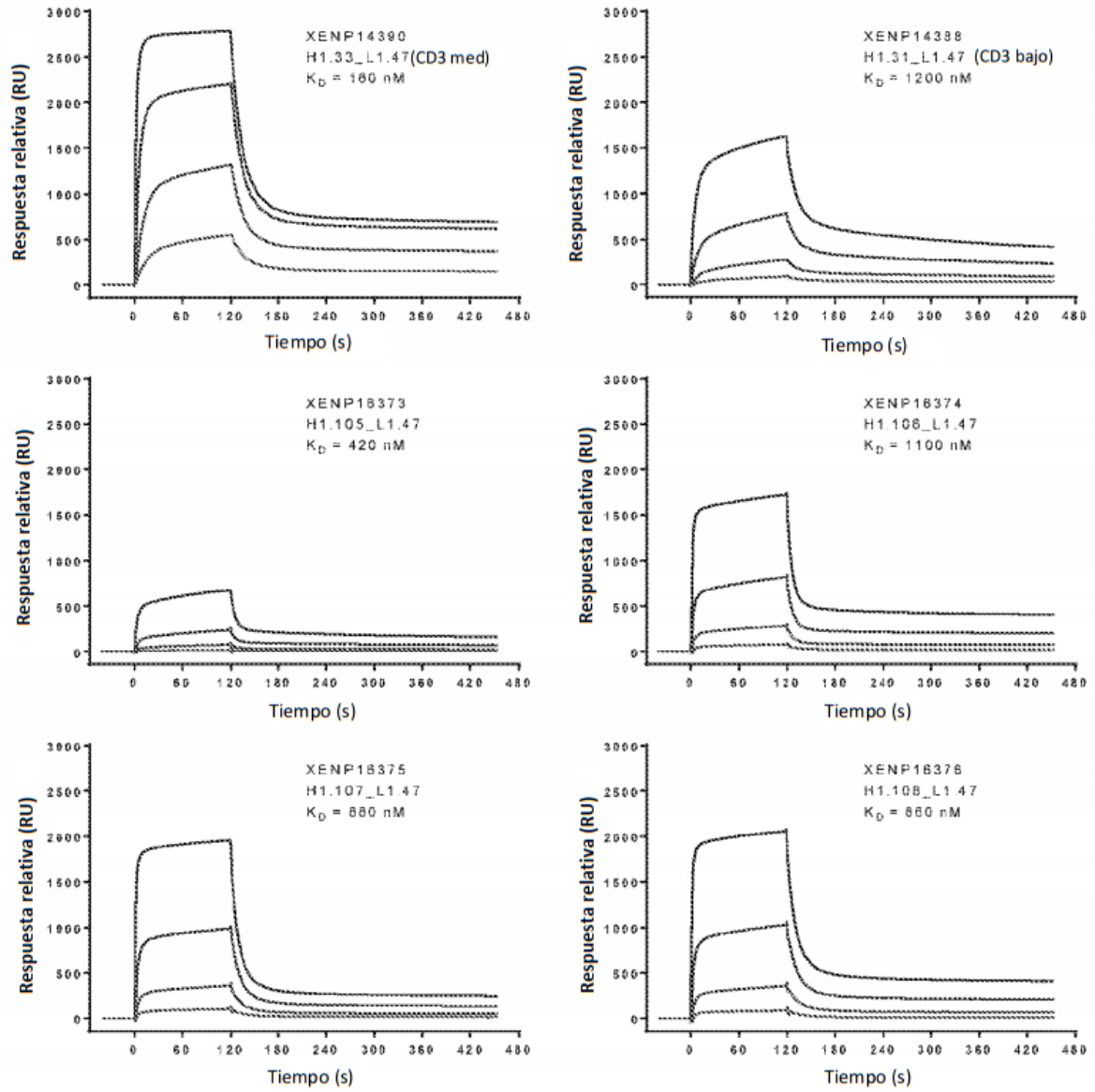


Figura 111

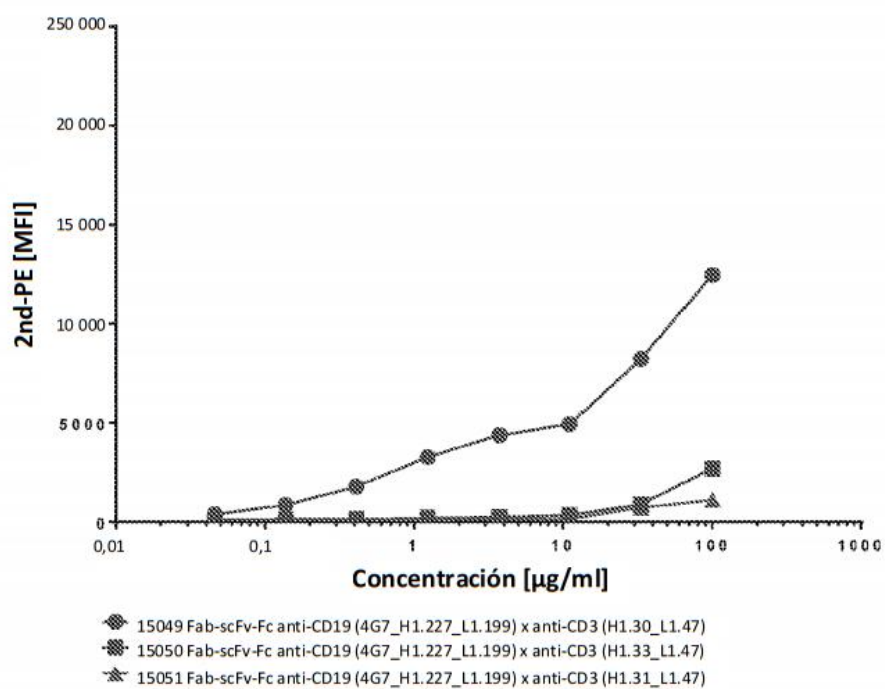
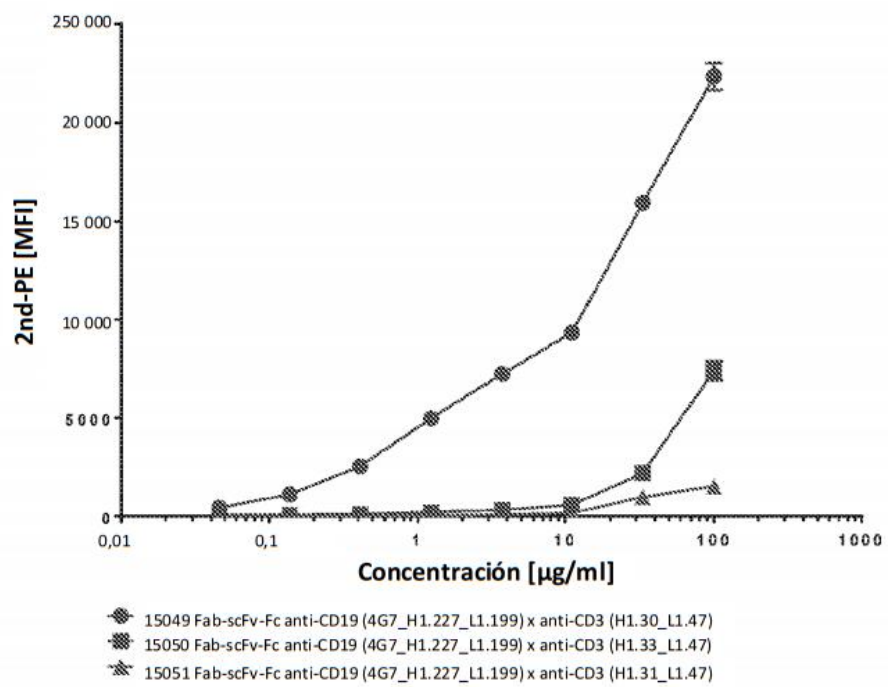


Figura 112

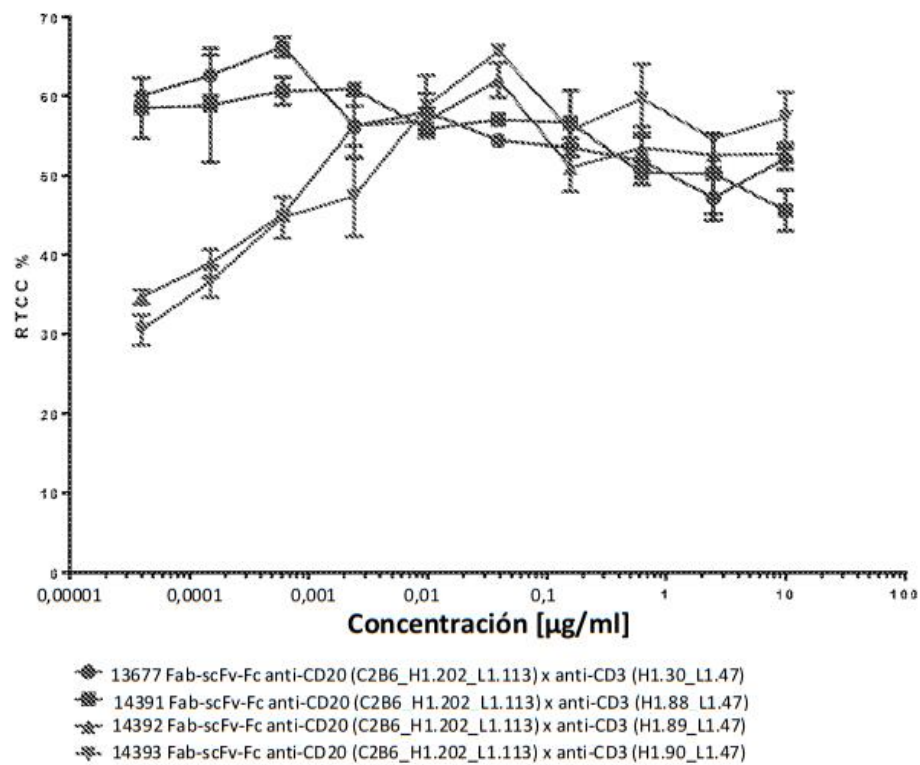
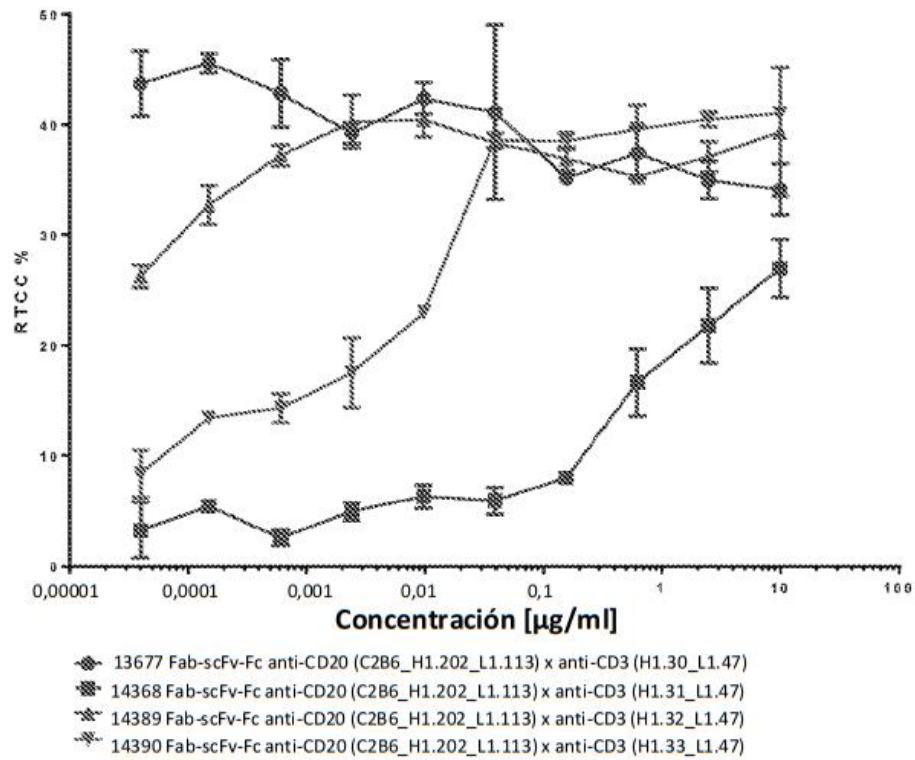


Figura 113

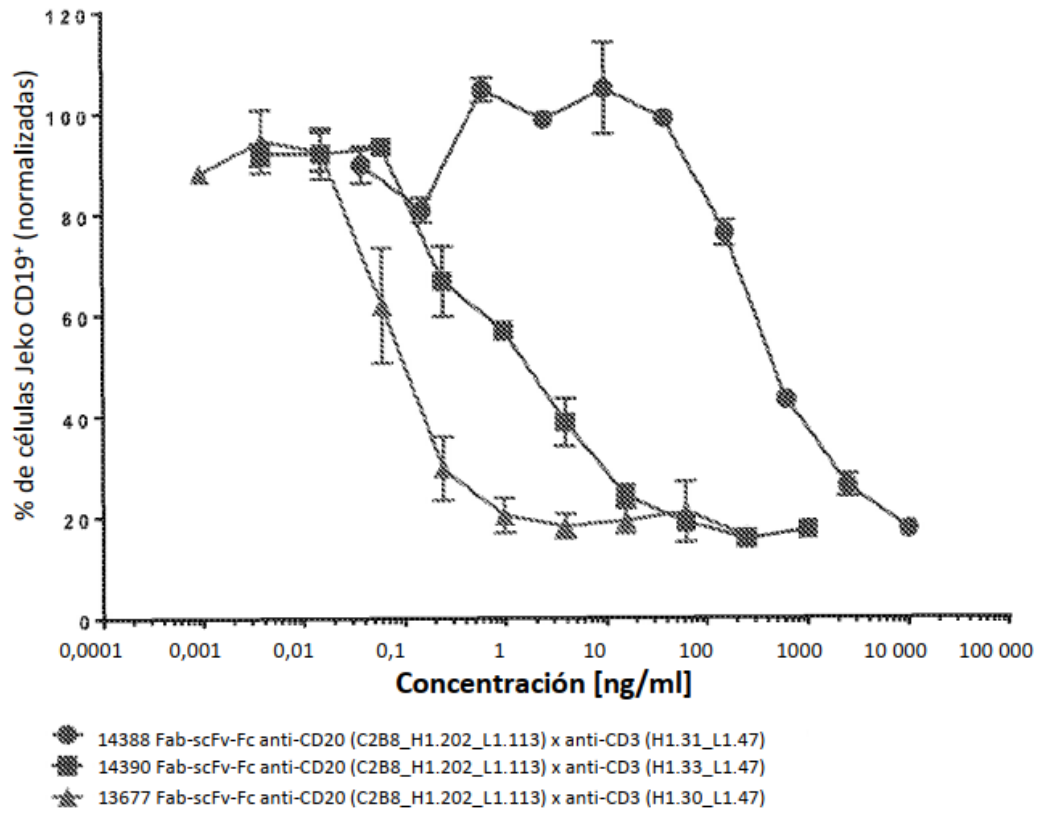


Figura 114

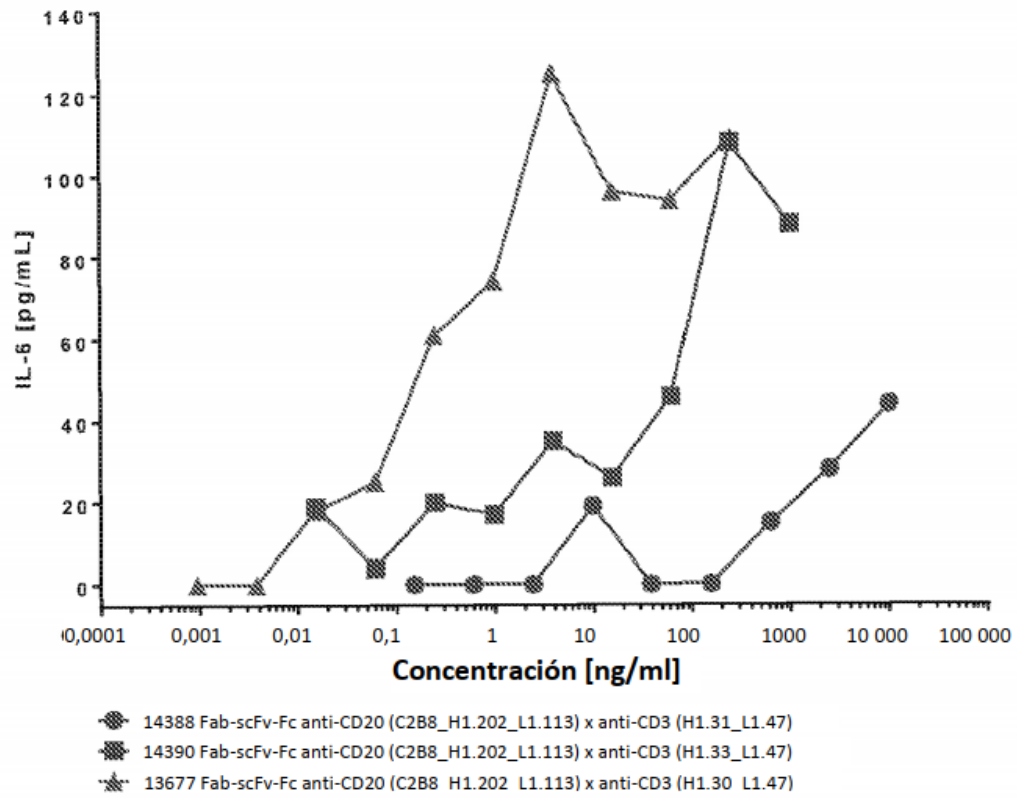


Figura 115A

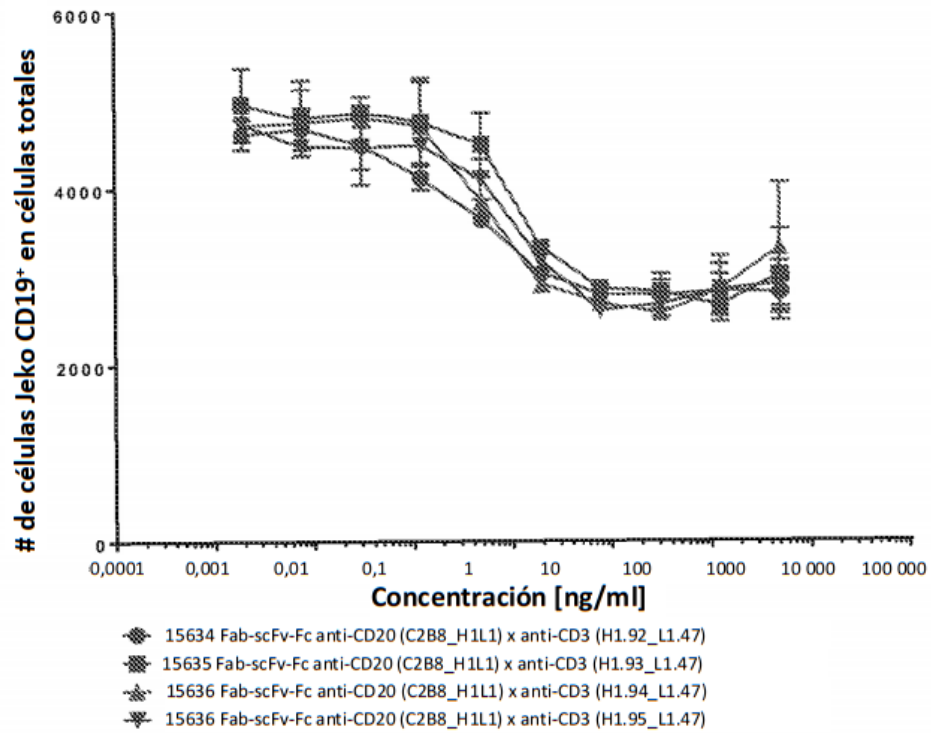
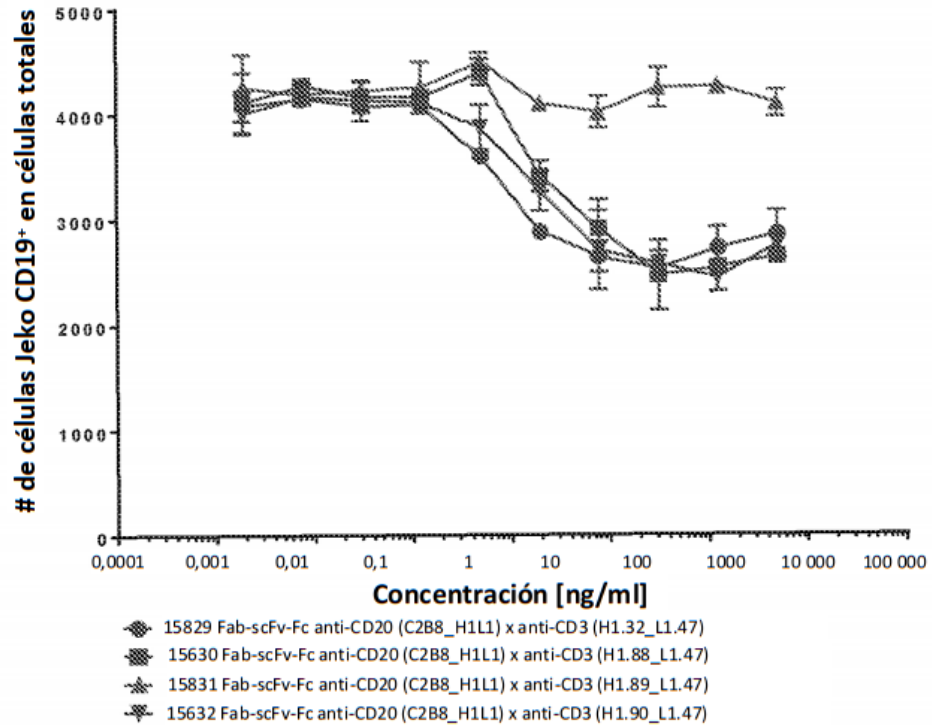


Figura 115B

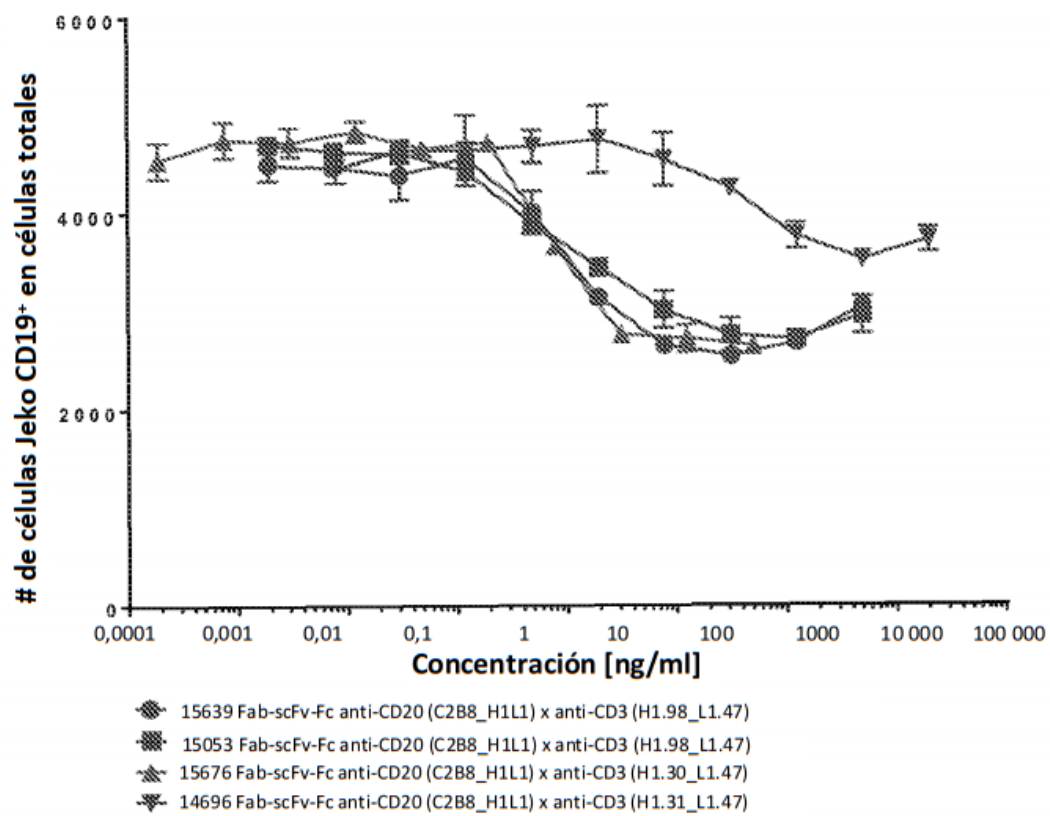


Figura 116A

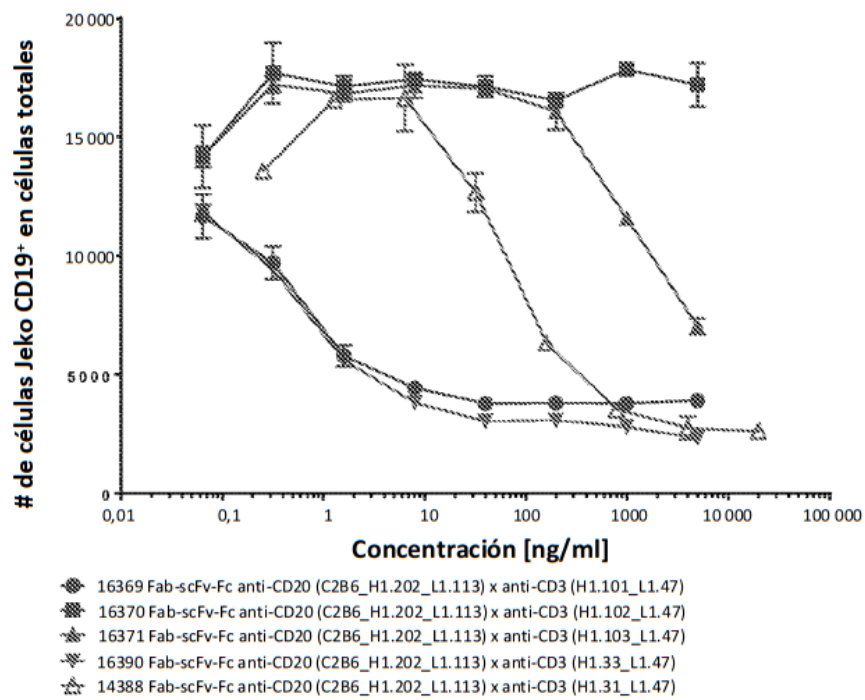
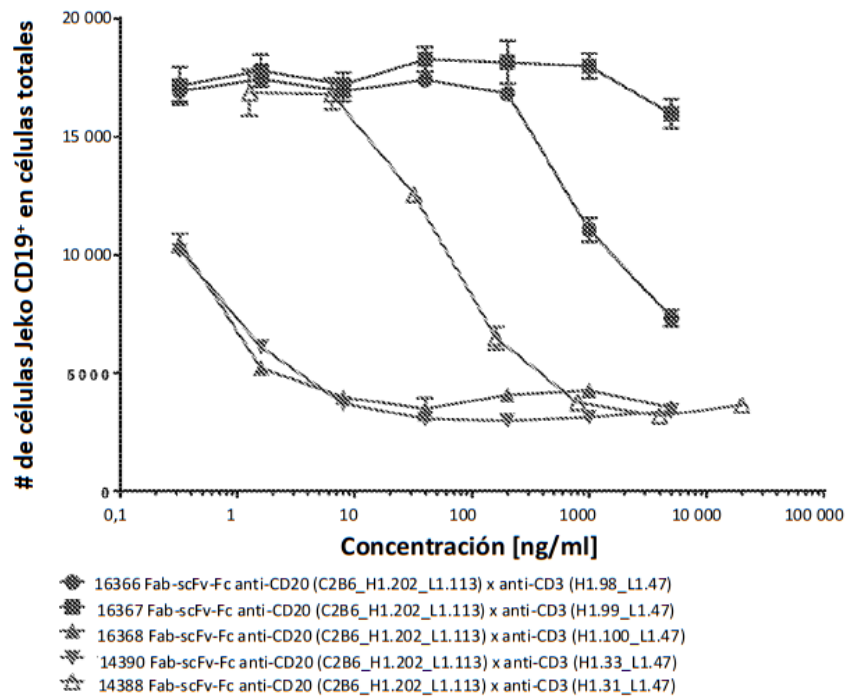
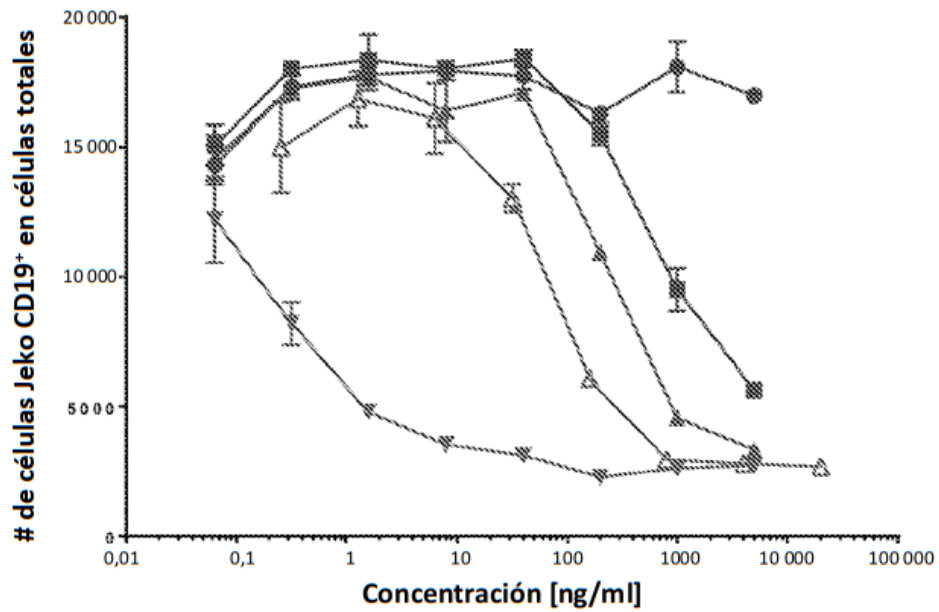
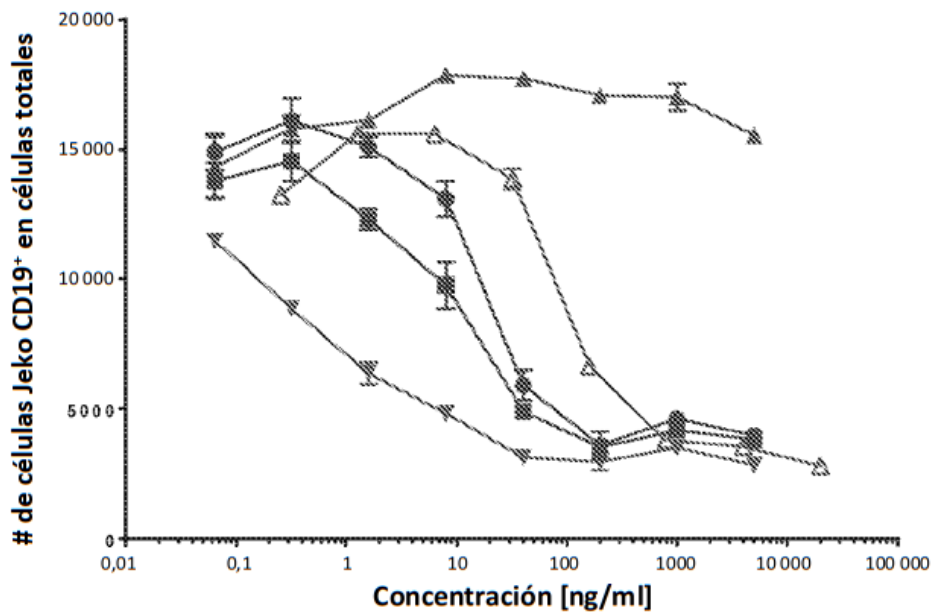


Figura 116B

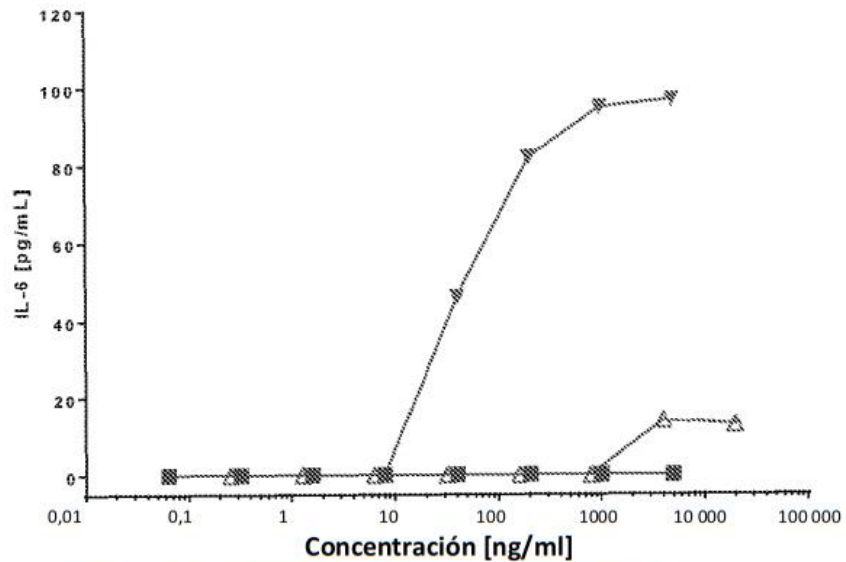


- ◆ 16372 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.104_L1.47)
- ◆ 18373 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.105_L1.47)
- ◆ 16374 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.106_L1.47)
- ◆ 14390 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.33_L1.47)
- ◆ 14366 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.31_L1.47)

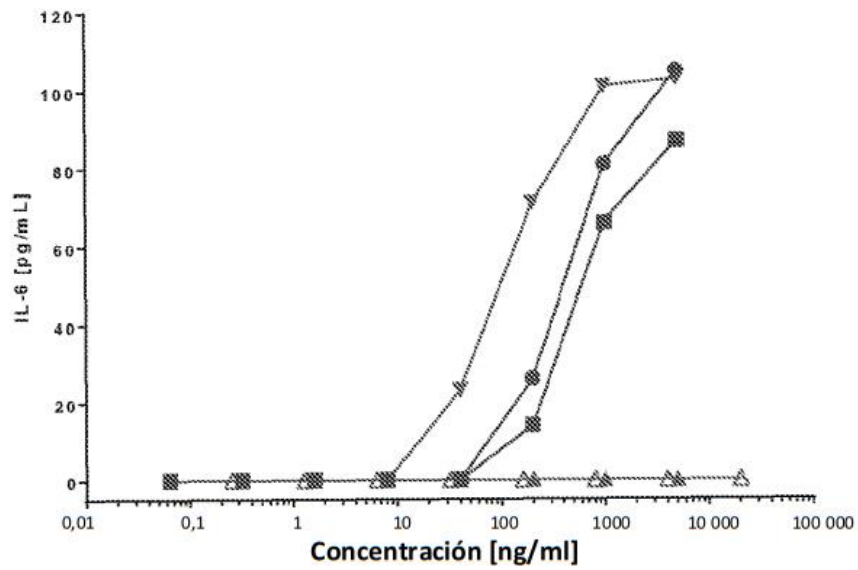


- ◆ 16375 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.107_L1.47)
- ◆ 16376 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.108_L1.47)
- ◆ 16377 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.109_L1.47)
- ◆ 14390 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.33_L1.47)
- ◆ 14388 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.33_L1.47)

Figura 117



- ◆ 16372 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.104_L1.47)
- 16373 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.105_L1.47)
- ★ 16374 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.106_L1.47)
- ✱ 16390 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.133_L1.47)
- ✱ 16388 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.133_L1.47)



- ◆ 16375 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.107_L1.47)
- 16376 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.108_L1.47)
- ★ 16377 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.109_L1.47)
- ✱ 14390 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.133_L1.47)
- ✱ 14366 Fab-scFv-Fc anti-CD20 (C2B6_H1.202_L1.113) x anti-CD3 (H1.131_L1.47)

Figura 118

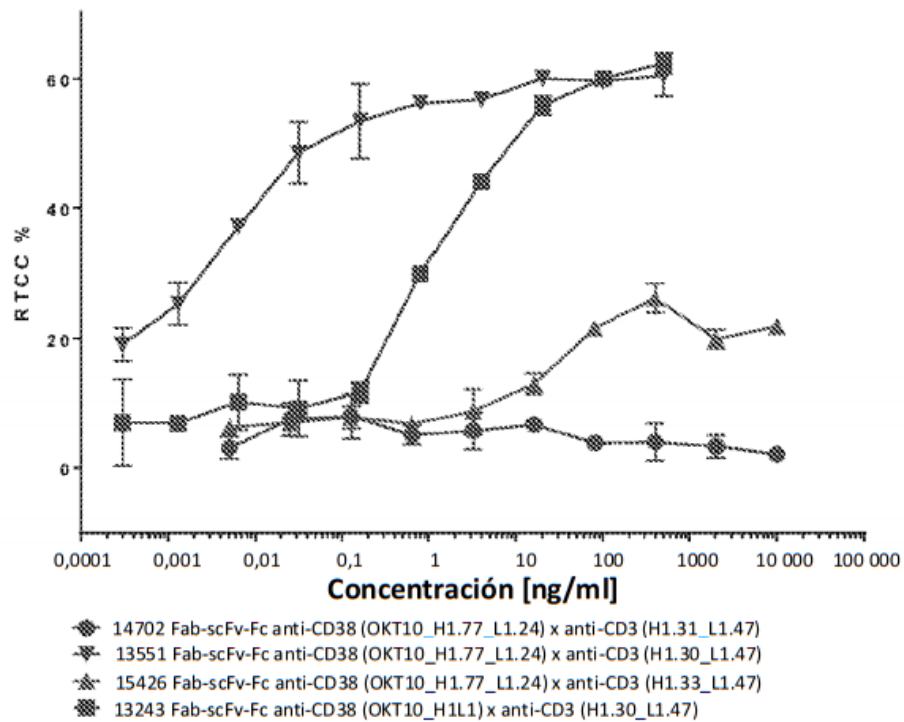
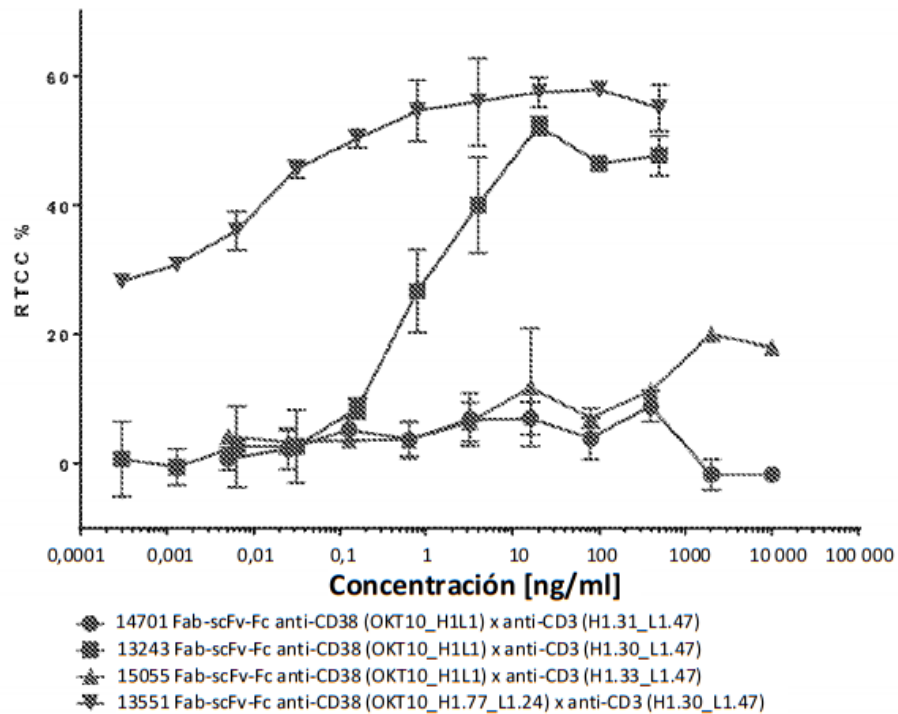


Figura 119

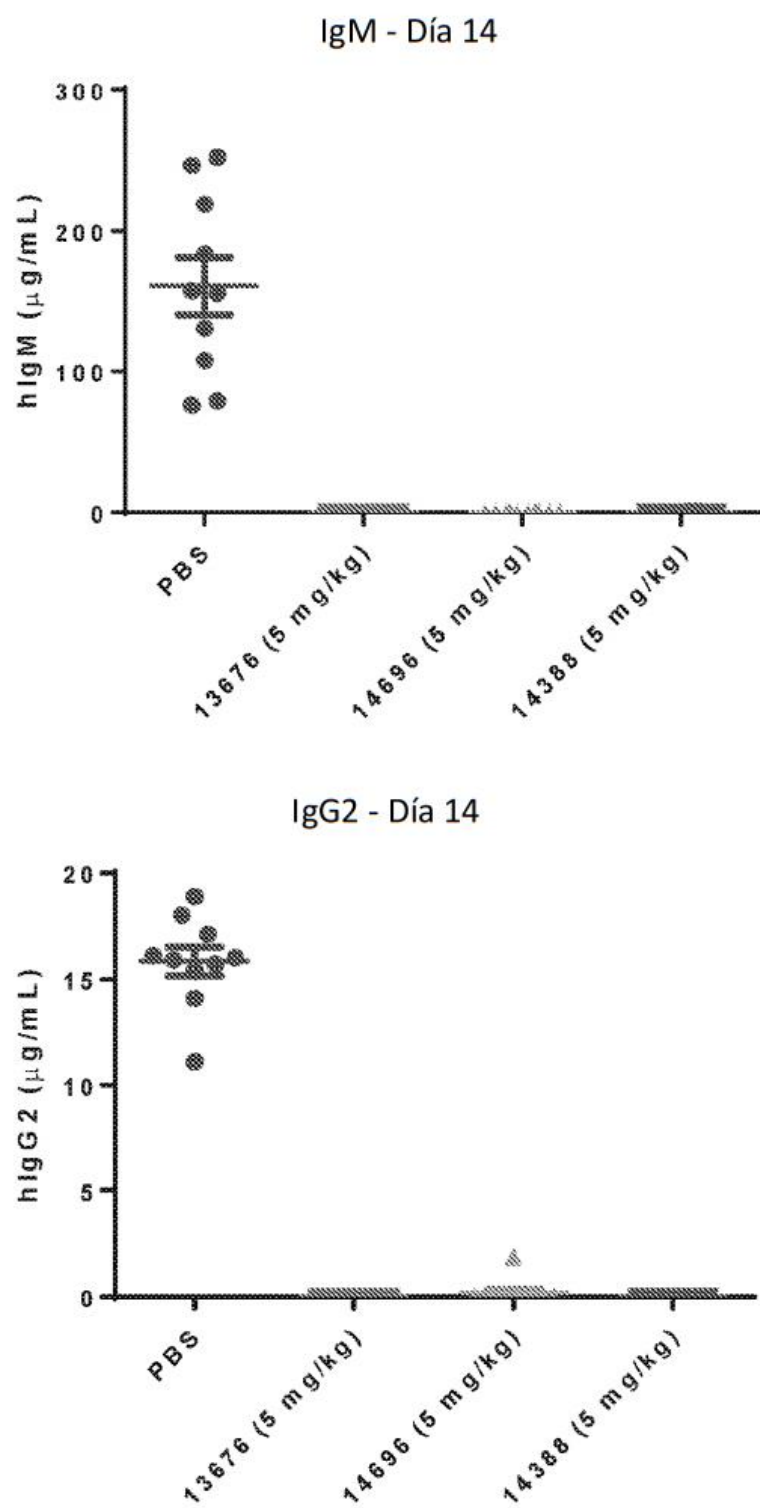


Figura 120

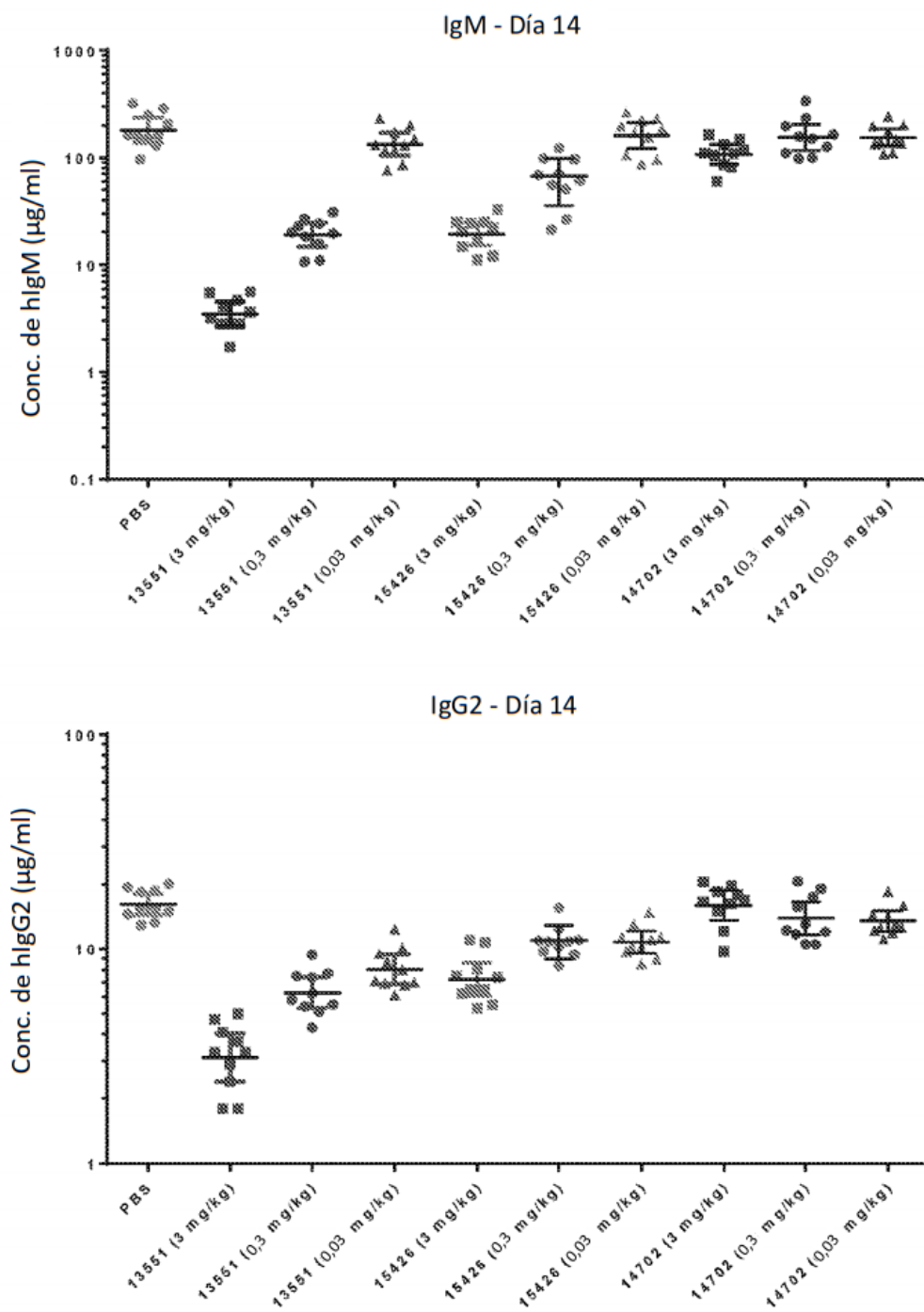


Figura 121

CD20 alto C2B8__H1.202_L1.113

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWGAGTLTVSS	
vhCDR1	SYNMH	
vhCDR2	AIYPGNGATSYSQKFQG	
vhCDR3	SYMMGGDWYFDV	
Dominio ligero variable (vl)	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIVATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYY CQQWTHNPPTFGGGTKVEIK	
vlCDR1	RASWSVSYIH	
vlCDR2	ATSNLAS	
vlCDR3	QQWTHNPPT	
scFv (que incluye el enlazador cargado)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGATSYSQKFQGRVTITADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSYMMGGDWYFDVWGAGTLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASW SVSYIHWFQQKPGKSPKPLIVATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTHNPPTFGGGTKVEIK	

Figura 122

CD20 bajo C2B8_H1L1

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSISTAY MELSLRSED AVYYCAR STYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSS	
vhCDR1	SYNMH	
vhCDR2	AIYPGNGDTSYNQKFQG	
vhCDR3	STYYGGDWYFNV	
Dominio ligero variable (vl)	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYYC QQWTSNPPTFGGGTKVEIK	
vlCDR1	RASSSVYIH	
vlCDR2	ATSNLAS	
vlCDR3	QQWTSNPPT	
scFv (que incluye el enlazador cargado)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITADKSISTAY MELSLRSED AVYYCAR STYYGGDWYFNVWGAGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQIVLTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASSSVYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIK	

Figura 123

CD123 7G3_H1.109_L1.57

Qué	secuencia	SEQ ID NO:
Dominio pesado variable (vh)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYMMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSN ¹ GATFYNQKFKGKATLTVDRSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFA ² YWGGT ³ LVTVSS	
vhCDR1	DYYMK	
vhCDR2	DIIPSN ¹ GATFYNQKFKG	
vhCDR3	SHLLRASWFA ²	
Dominio ligero variable (vl)	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSL ⁴ LNTGNQKNYL ⁵ TWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV ⁶ PD ⁷ RFTGSGSGTDFTLTISL QAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGG ⁸ TKLEIK	
vlCDR1	KSSQSL ⁴ LNTGNQKNYL ⁵ T	
vlCDR2	WASTRES	
vlCDR3	QNDYSYPYTF	
scFv (que incluye el enlazador cargado)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYMMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSN ¹ GATFYNQKFKGKATLTVDRSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFA ² YWGGT ³ LVTVSSGKPGSGKPGSGDFVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSL ⁴ LNTGNQKNYL ⁵ TWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV ⁶ PD ⁷ RFTGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFG GGTKLEIK	

Figura 124

		CD3 Alto	CD3 Alto-Int #1	CD3 Alto-Int #2	CD3 Alto-Int #3	CD3 Int	CD3 Bajo
		Anti CD3 H1.30_L1.47	Anti CD3 H1.32_L1.47	Anti CD3 H1.89_L1.47	Anti CD3 H1.90_L1.47	Anti CD3 H1.33_L1.47	Anti CD3 H1.31_L1.47
CD38 Alto	OKT10 H1.77_L1.24	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	A, B, C, D, E. F
CD38 Int	OKT10 H1L1.24	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	A, B, C, D, E. F
CD38 Bajo	OKT10 H1L1	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	A, B, C, D, E. F
CD20 Alto	C2B8_H1.20 2_L1.113	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	A, B, C, D, E. F
CD20 Bajo	C2B8_H1L1	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	A, B, C, D, E. F
CD123	7G3_H1.109 _L1.57	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	A, B, C, D, E. F