SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-146776- -00000-0000

Fecha: 2016-06-03 15:36:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1 - 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07K 16/46

71. **SOLICITANTE** GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

DOMICILIO Chemin de la Combeta, 5 La Chaux-De-Fonds, SUIZA

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 2016 03 JUN 2016

(FORMA P-10) 16-146776-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-146776- -00000-0000

Fecha: 2016-06-03 15:36:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 - 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO SE SOLICITUD	[X]	Patente de invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
		[X]	Capítulo I	[ ]	Capítulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/ EP2014/073738	Fecha	04/11/2014
Publicación Internacional No.	WO 2015/063339 A1	Fecha	07/05/2015

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07K 16/46

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	IDENTIFICACIÓN	TIPO
GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.		

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Chemin de la Combeta, 5	No. TELÉFONO	
CIUDAD	La Chaux-De-Fonds, Suiza	CORREO ELECTRÓNICO	
PAIS		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Stanislas BLEIN - Romain OLLIER - Samuel HOU - Darko SKEGRO	CH
2		CH
3		CH
4		CH

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	CH		La Chaux-De-Fonds	c/o Glenmark Pharmaceuticals S.A., Chemin de la Combeta, 5
2	CH		La Chaux-De-Fonds	c/o Glenmark Pharmaceuticals S.A., Chemin de la Combeta, 5
3	CH		La Chaux-De-Fonds	c/o Glenmark Pharmaceuticals S.A., Chemin de la Combeta, 5
4	CH		La Chaux-De-Fonds	c/o Glenmark Pharmaceuticals S.A., Chemin de la Combeta, 5

9 [ ] REPRESENTANTE LEGAL [X] APODERADO

	IDENTIFICACION
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	C.C. 79.397.879 de TP 68.995 Bogotá del C.S.J.

DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO	285 7460
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@castillograu.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER GENERAL	

A
2

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD [X] SI [ ] NO

	(33)PAIS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	COMUNIDAD EUROPEA			
2			13191386.5	04.11.2013
3				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,

12 DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas [ ]
Universidades públicas o privadas [ ]
Entidades sin ánimo de lucro [ ]

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

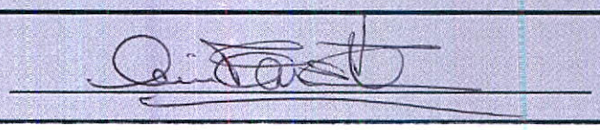
14 AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA [ ] SI [X] NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | No. | Fecha.

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en Castellano

1 [X] Descripción — No. De folios:
2 [X] Reivindicaciones — No. Reivindicaciones:
3 [X] Dibujos y/o figuras — No. Folios:
4 [X] Resumen
5 [ ] Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso
6 [X] Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso
7 [ ] Arte final 12 x 12
8 [X] Anexo formato digital

Documentación Jurídica

9 [X] Poderes, si fuera el caso.
10 [ ] Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
11 [ ] Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
12 [ ] Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
13 [ ] **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas
[ ] Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea
[ ] Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004

Universidades públicas o privadas
[ ] Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin animo de lucro
[ ] Copia de regido vigente en Cámara de comercio
[ ] Hoja de información complementaria
[ ] Otros, especificar

16 [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
17 [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
18 [ ] Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
19 [ ] Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0055567

Bogotá D.C., Junio 03 de 2016 - 15:31:06

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	792960711	03/06/2016	80.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	80.000.00	80.000.00
				$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-146776- -00000-0000

Fecha: 2016-06-03 15:36:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 4

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X**	Salida: □	Traslado: □	Convenio: □
Radicador:			

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 16-146776-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El CD CONTIENE 3 ARCHIVOS en formato pdf, procesados y cargados al sistema

ref

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- ● CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art 33 Decisión 486/00**

- [X] Indicación que se solicita una patente.
- [2] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [X]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [ ] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- [ ] Indicación que se solicita una PCT
- [ ] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita Diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-146776- -00000-0000

Fecha: 2016-06-03 15:36:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

1 - 5

FIG. 1

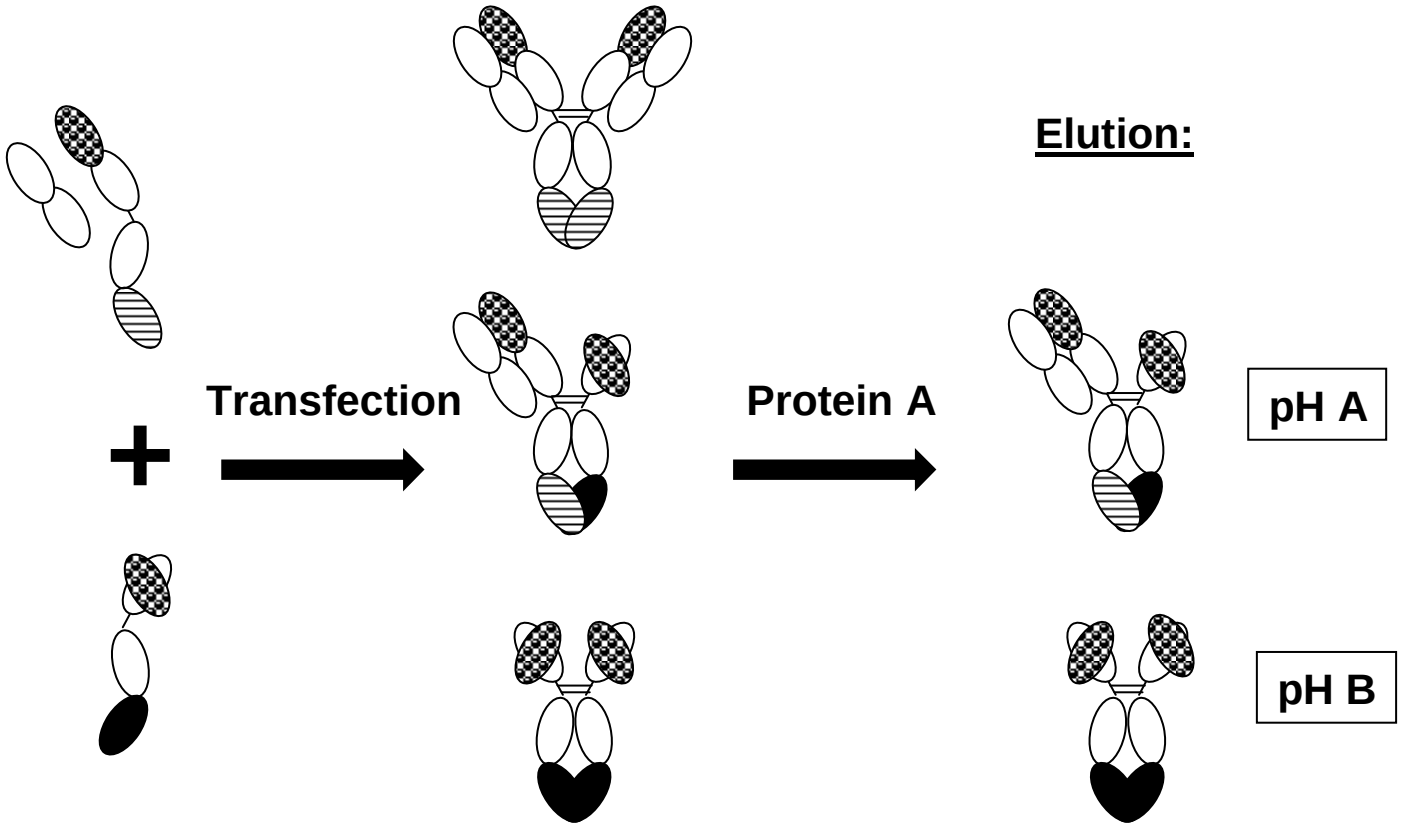

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Non VH3 framework [A (-)]

FIG. 2A

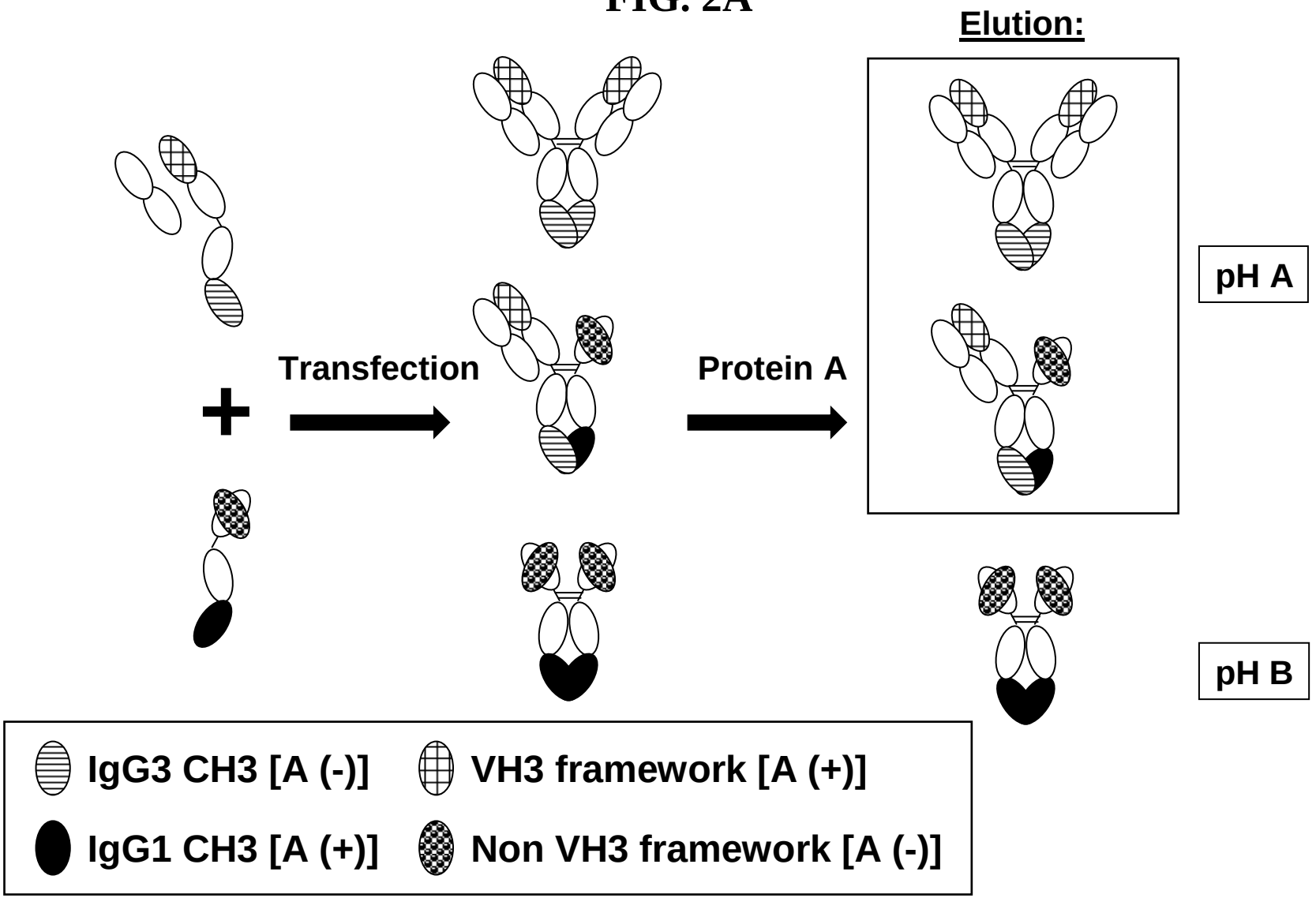

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
Non VH3 framework [A (-)]

FIG. 2B

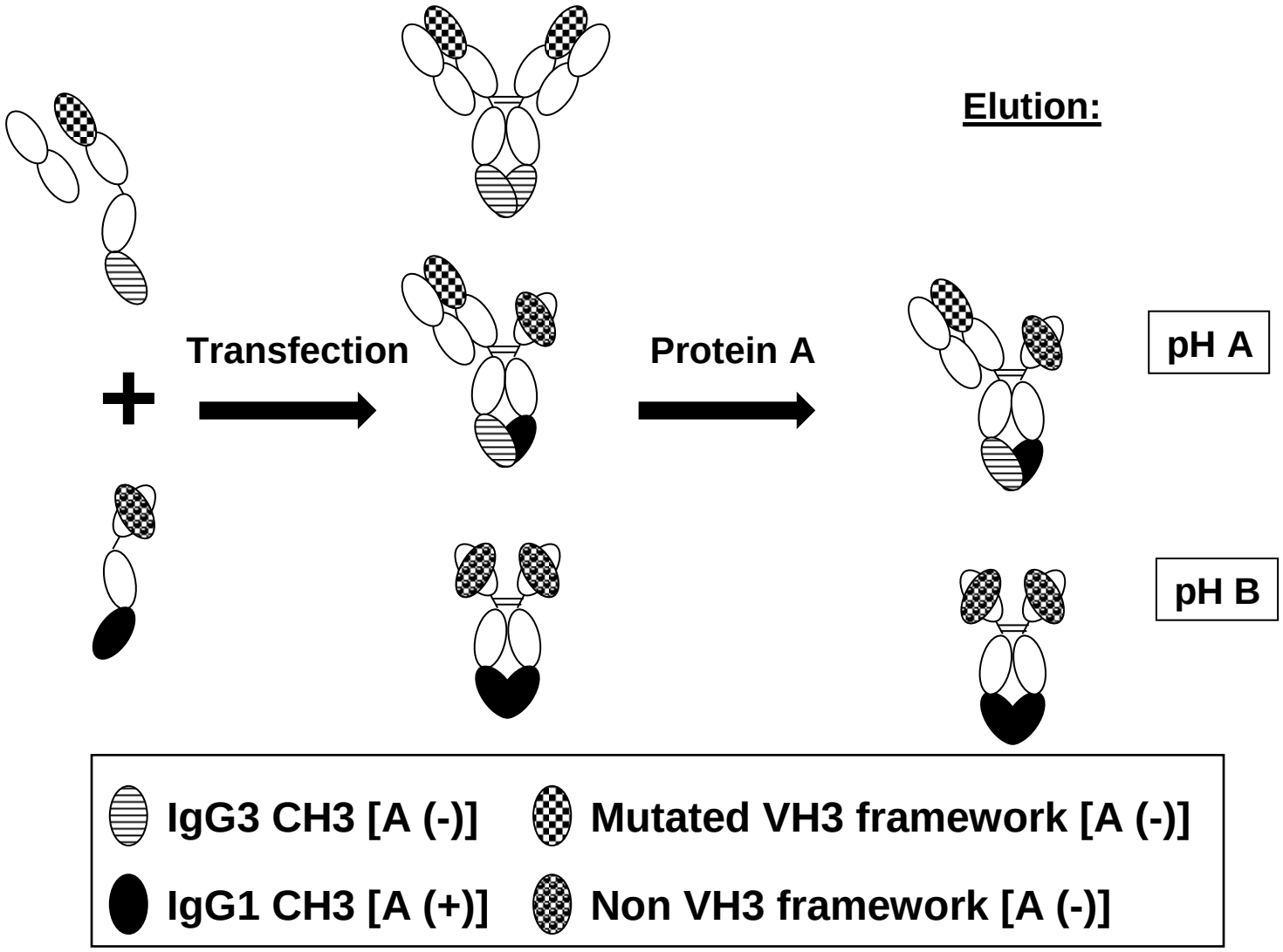

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Mutated VH3 framework [A (-)]
Non VH3 framework [A (-)]

FIG. 2C

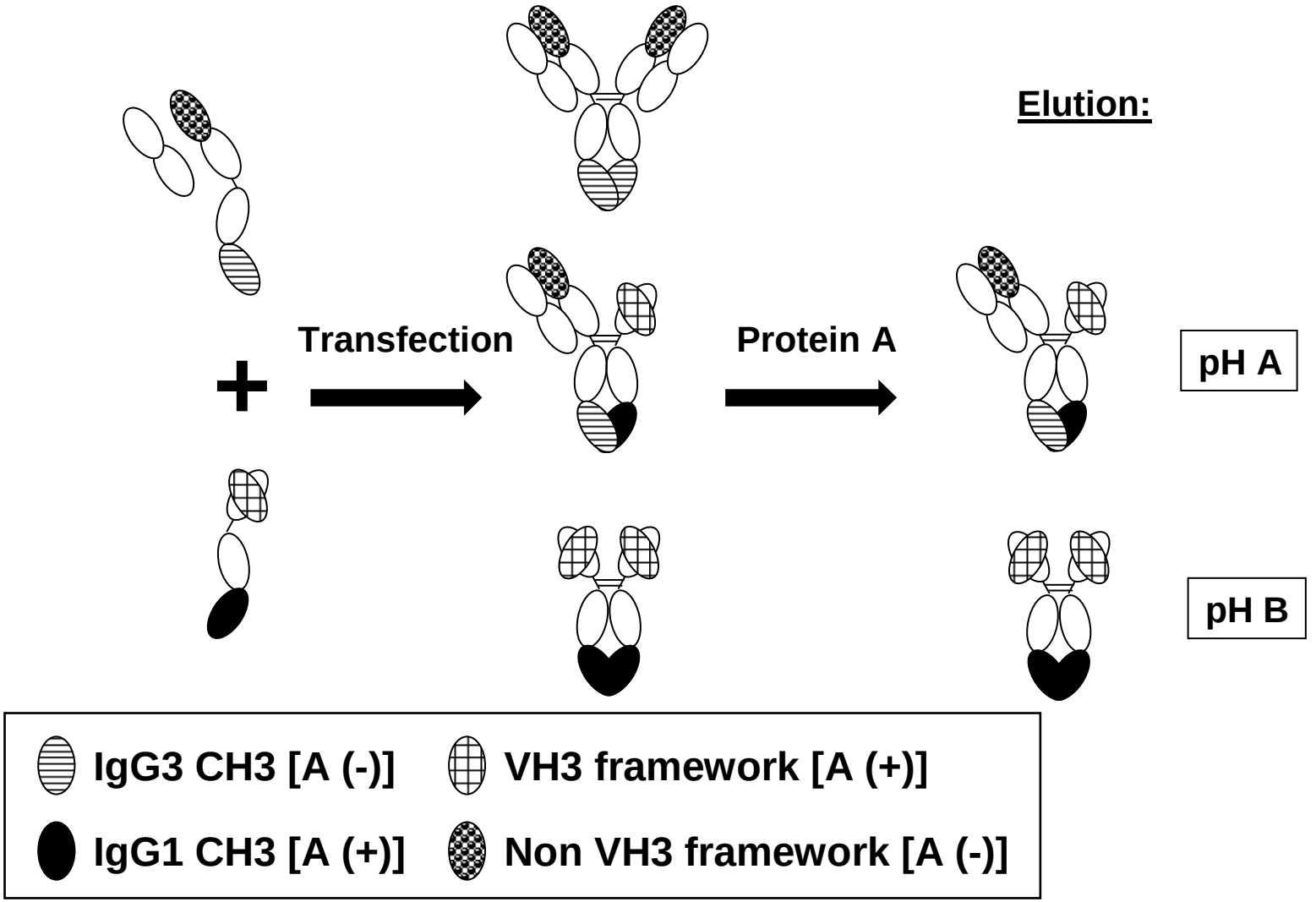

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
Non VH3 framework [A (-)]

FIG. 2D

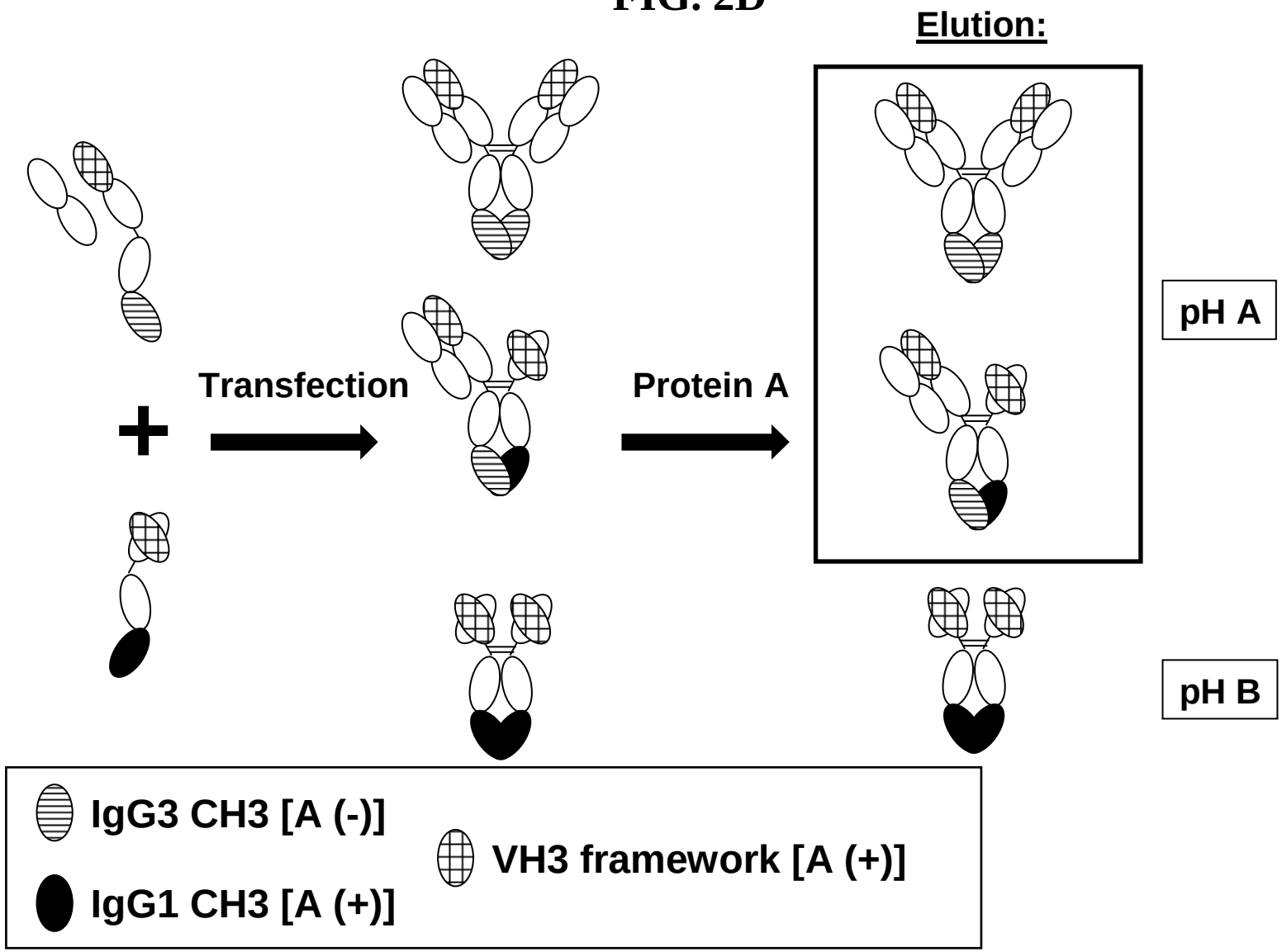

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]

FIG. 2E

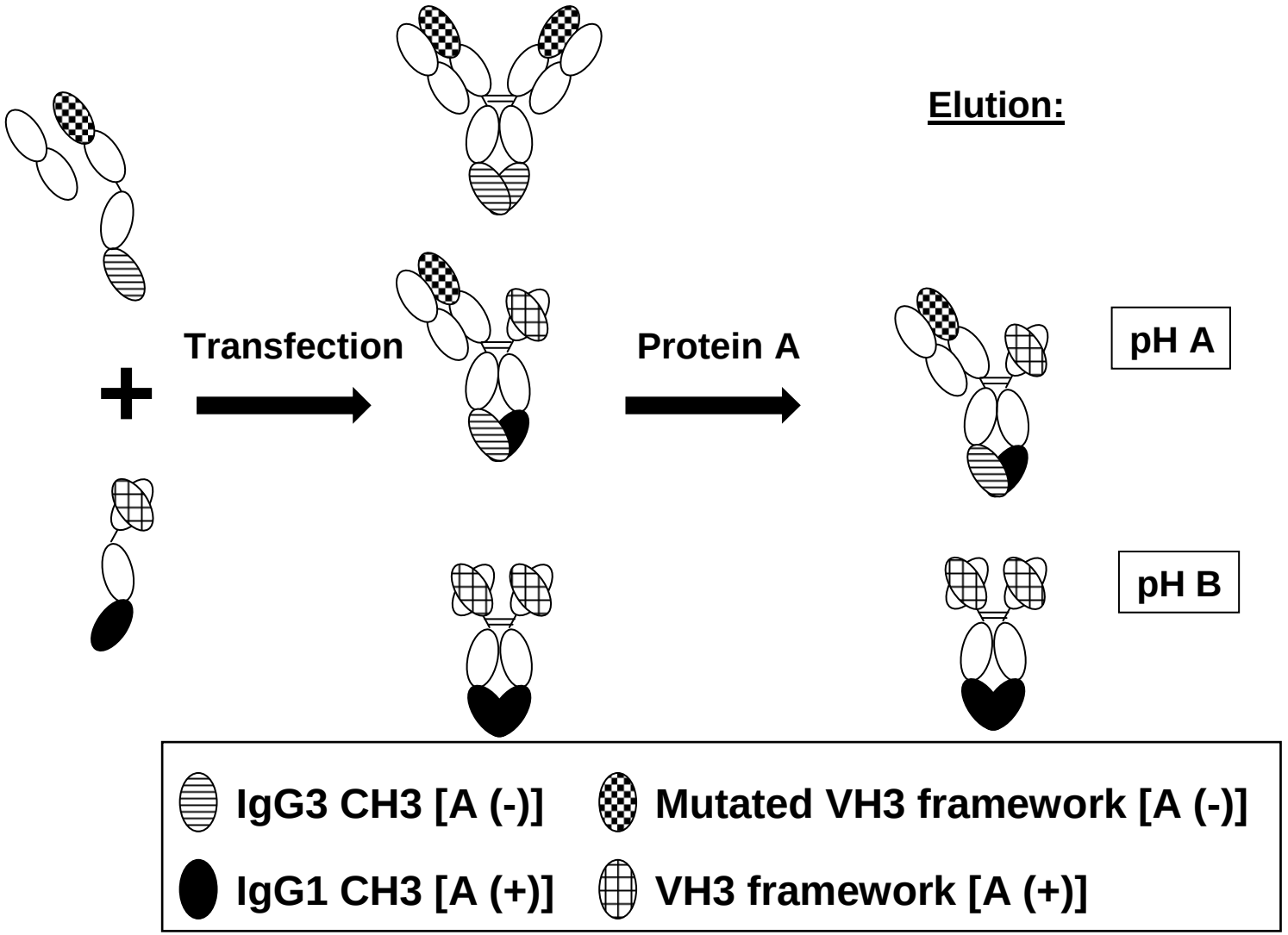

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
Mutated VH3 framework [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]

FIG. 2F

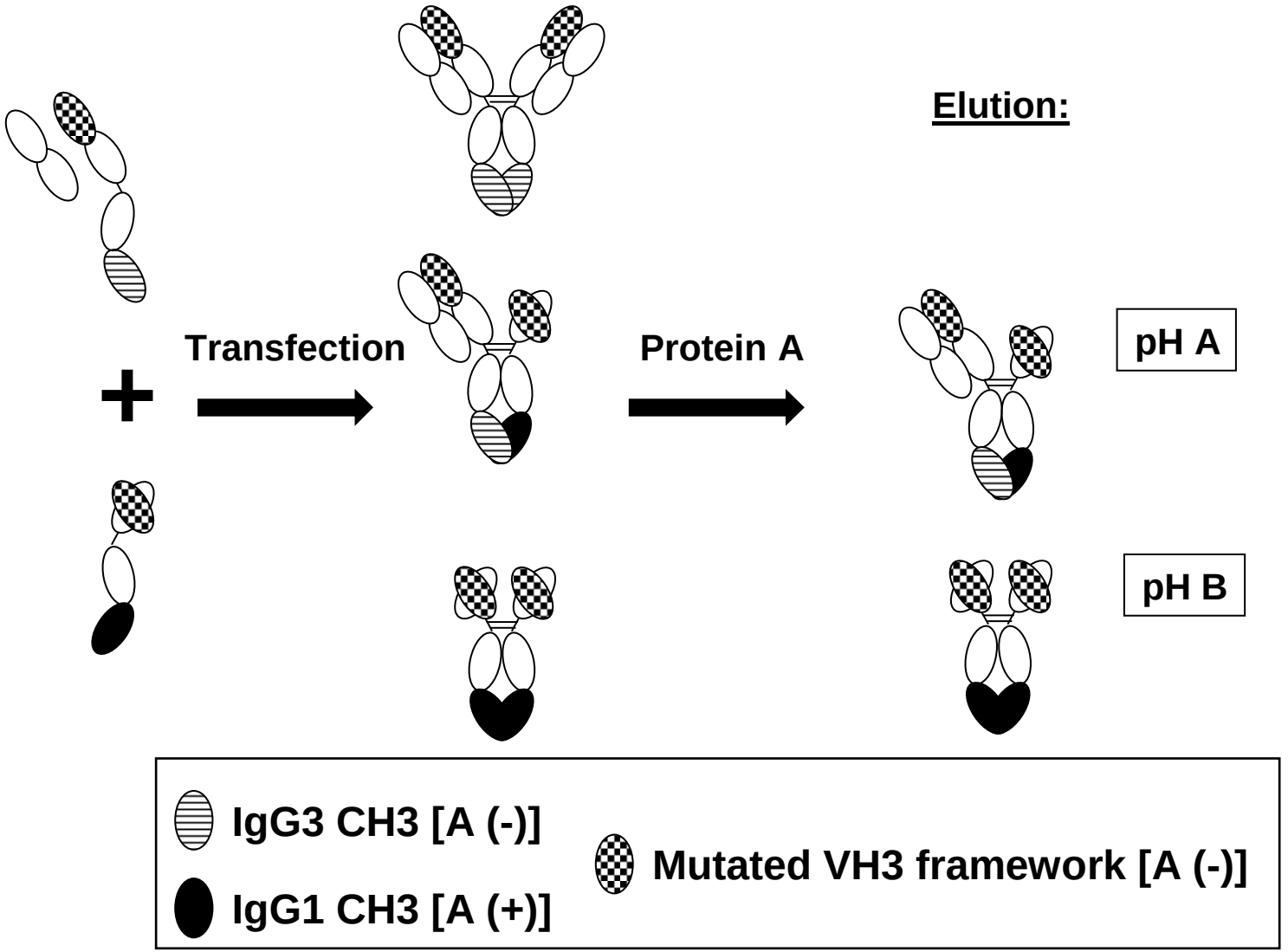

Elution:
Transfection
Protein A
pH A
pH B
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Mutated VH3 framework [A (-)]

FIG. 3

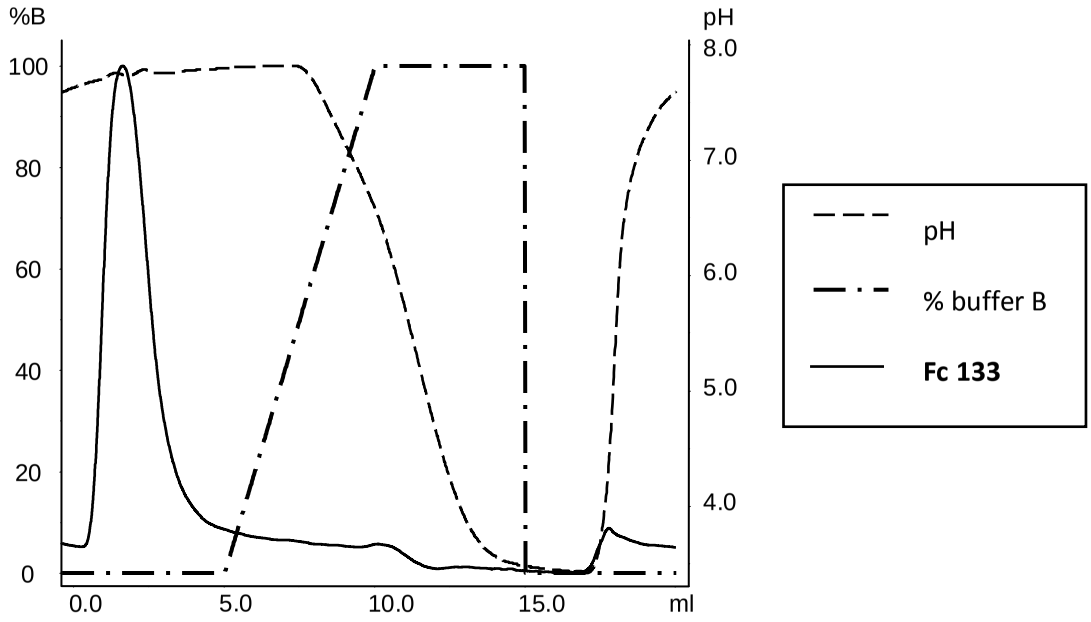

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
ml
pH
% buffer B
Fc 133

FIG. 4A

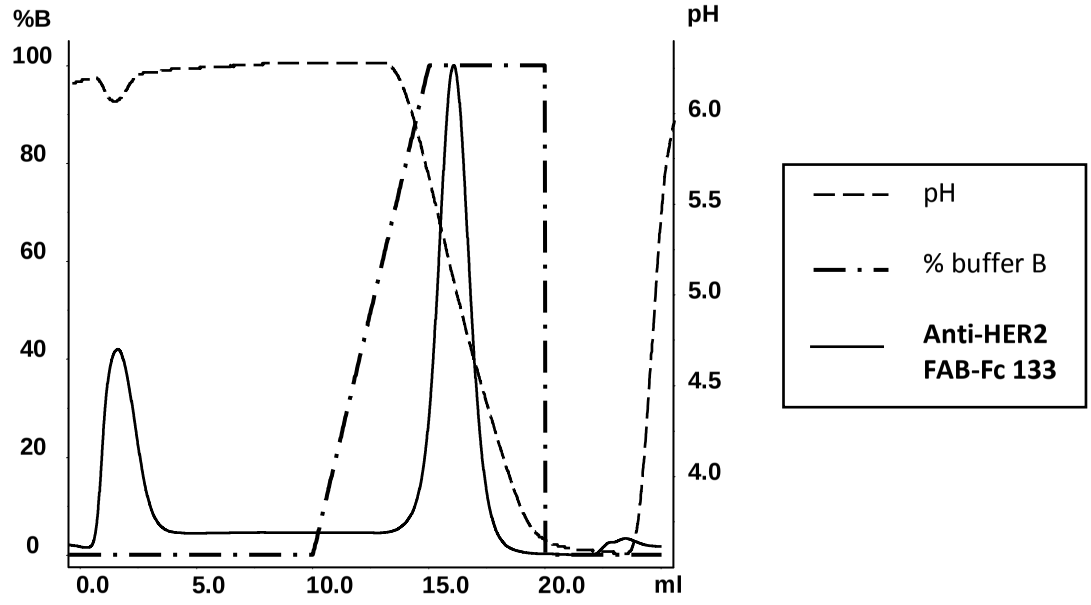

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2
FAB-Fc 133

FIG. 4B

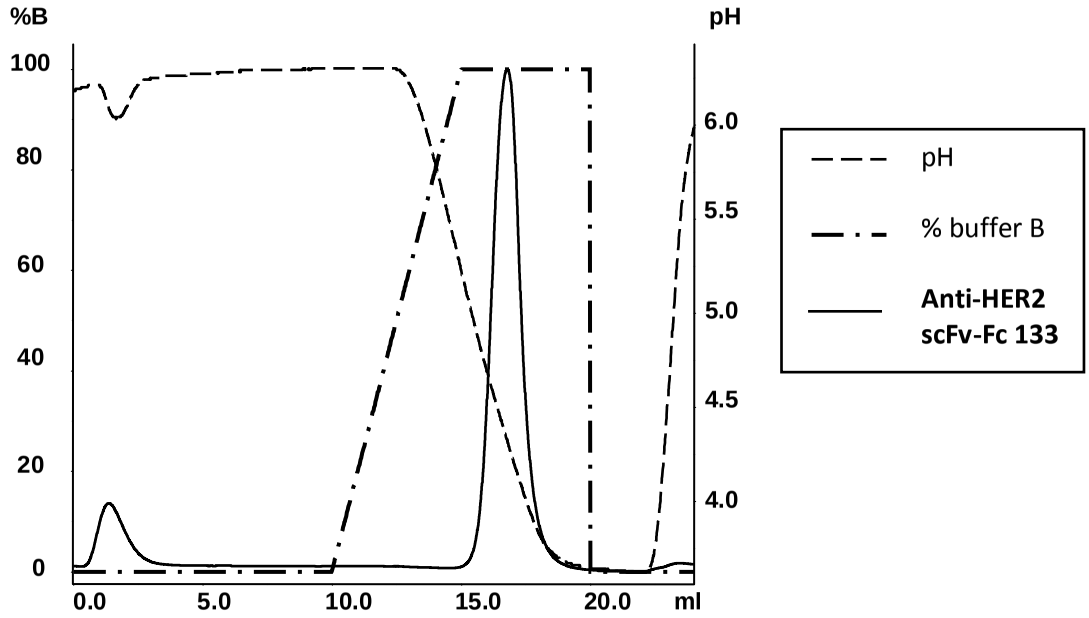

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 scFv-Fc 133

FIG. 4C

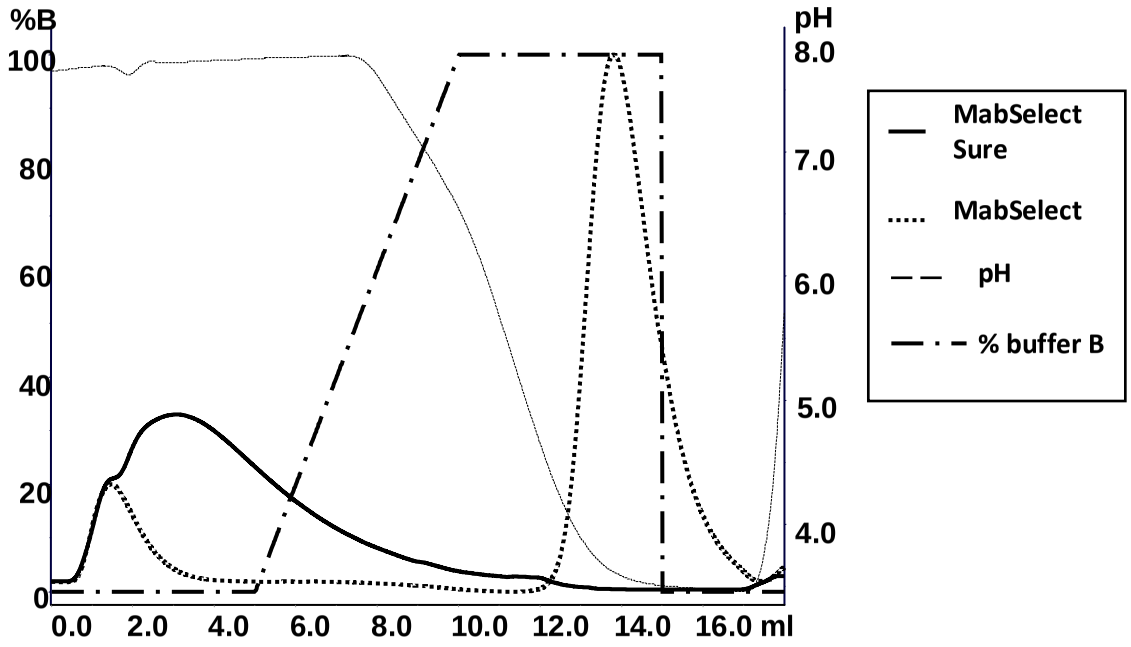

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0 ml
MabSelect Sure
MabSelect
pH
% buffer B

FIG. 5

```
                          10        20        30          40        50
                   ....|....|....|....|....|....|....|......|....|....|
Kabat numbering    12345678901234567890123456789012345AB678901234567890
Human IGHV1-3      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMH..WVRQAPGQRLEWMGW
Human IGHV2-26     QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVSWIRQPPGKALEWLAH
Human IGHV3-23     EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS..WVRQAPGKGLEWVSA
Human IGHV4-28     QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGYSISSSNWWG.WIRQPPGKGLEWIGY
Human IGHV5-51     EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG..WVRQMPGKGLEWMGI
Human IGHV6-1      QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR
Human IGHV7-4-1    QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMN..WVRQAPGQGLEWMGW

                             60        70        80          90
                   ....|......|....|....|....|....|.......|....|....|
Kabat numbering    12AB3456789012345678901234567890 12ABC3456789012345
Human IGHV1-3      INA.GNGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR.
Human IGHV2-26     IF..SNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARI
Human IGHV3-23     ISG.SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK.
Human IGHV4-28     IY..YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCAR.
Human IGHV5-51     IYP.GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR.
Human IGHV6-1      TYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR.
Human IGHV7-4-1    INT.NTGNPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAR.
```

FIG. 6A

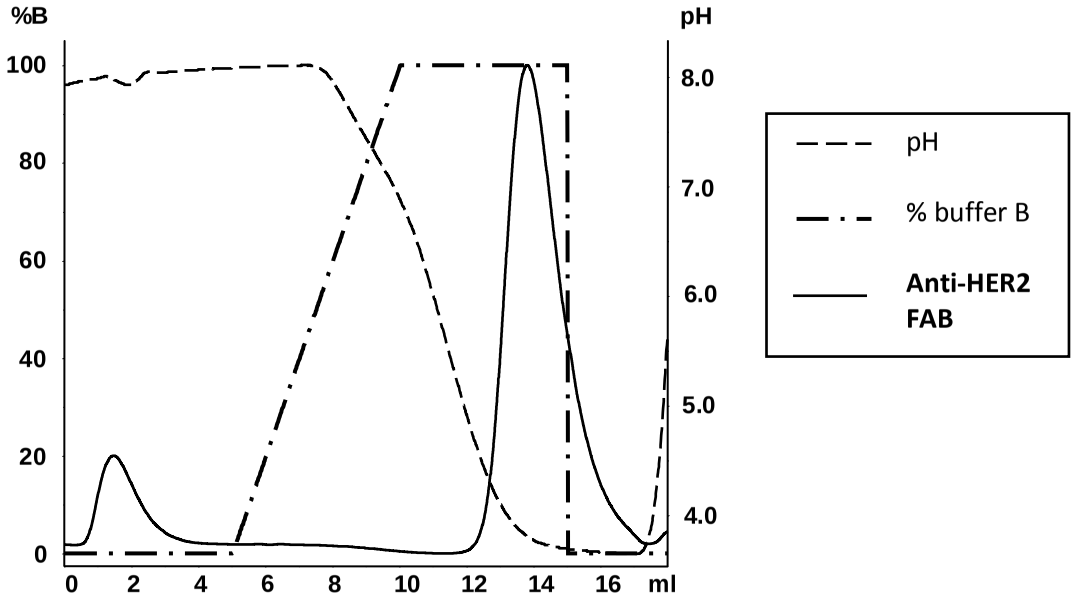

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB

FIG. 6B

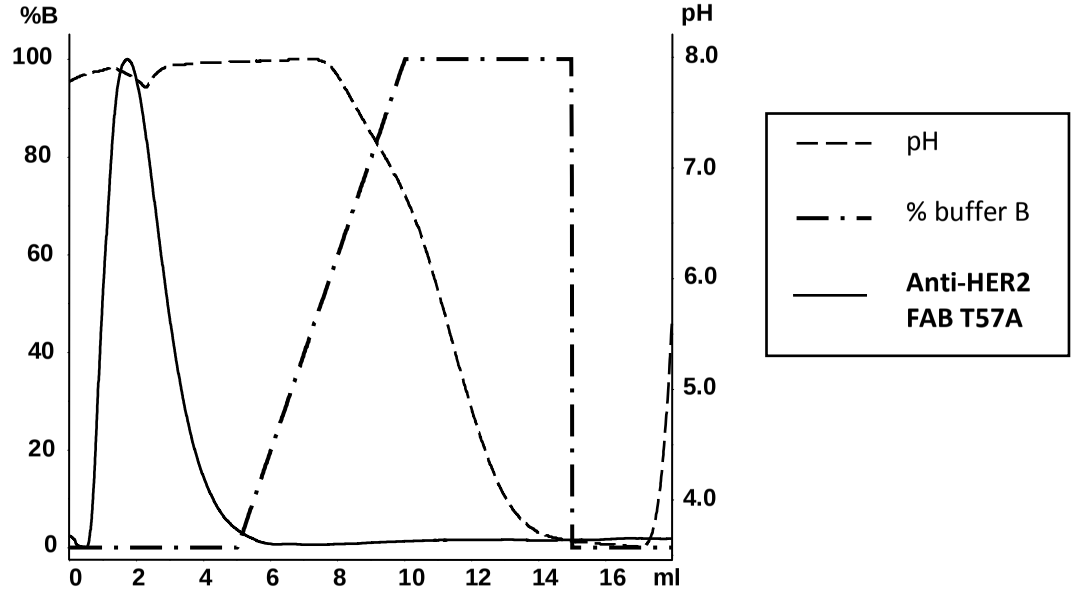

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB T57A

FIG. 6C

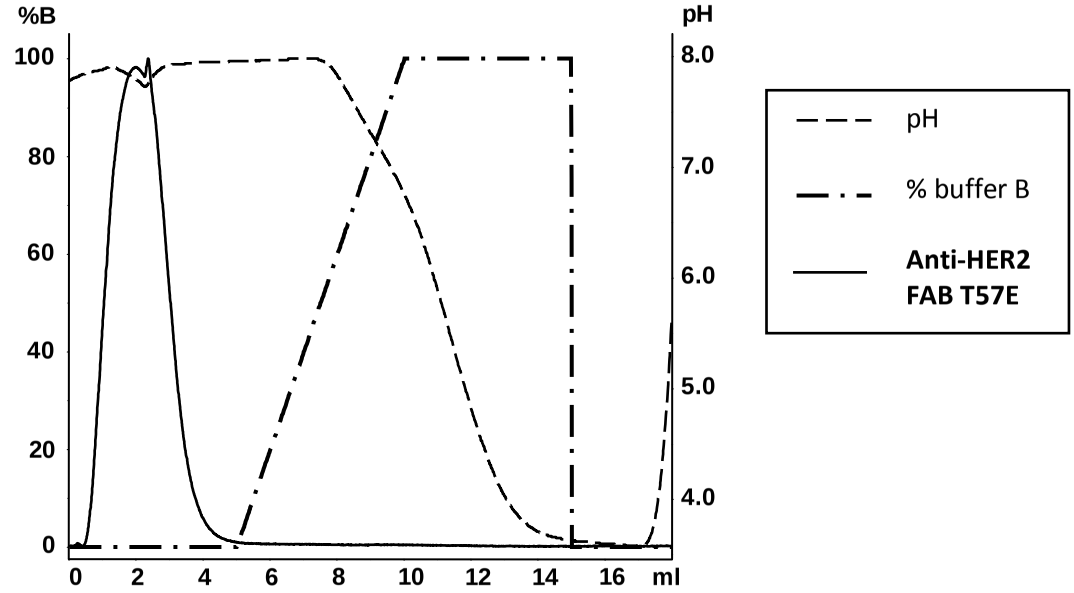

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB T57E

FIG. 6D

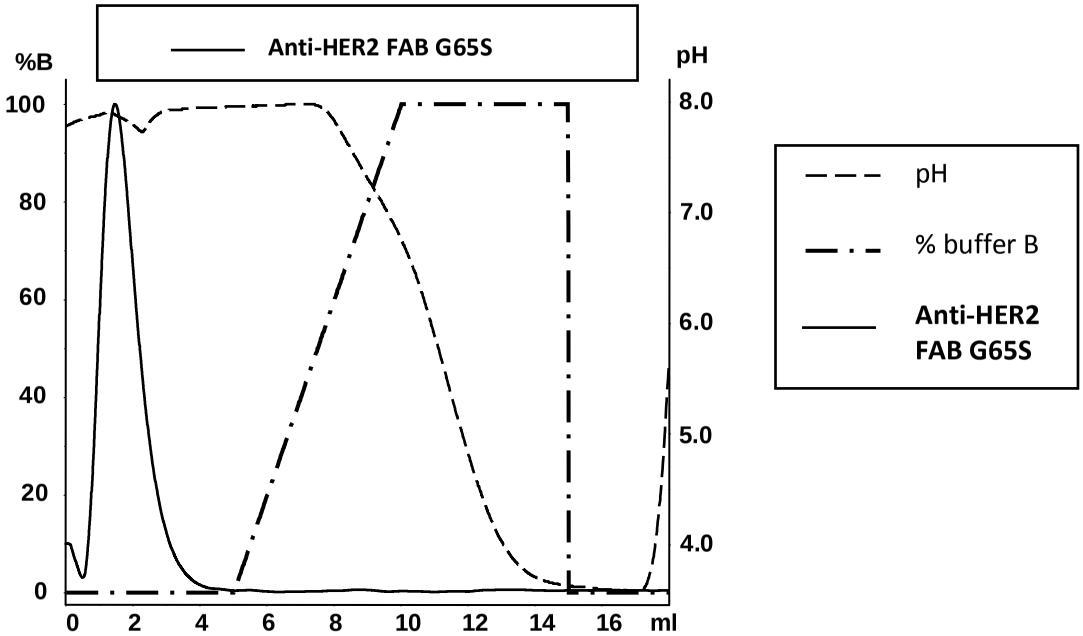

Anti-HER2 FAB G65S
%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB G65S

FIG. 6E

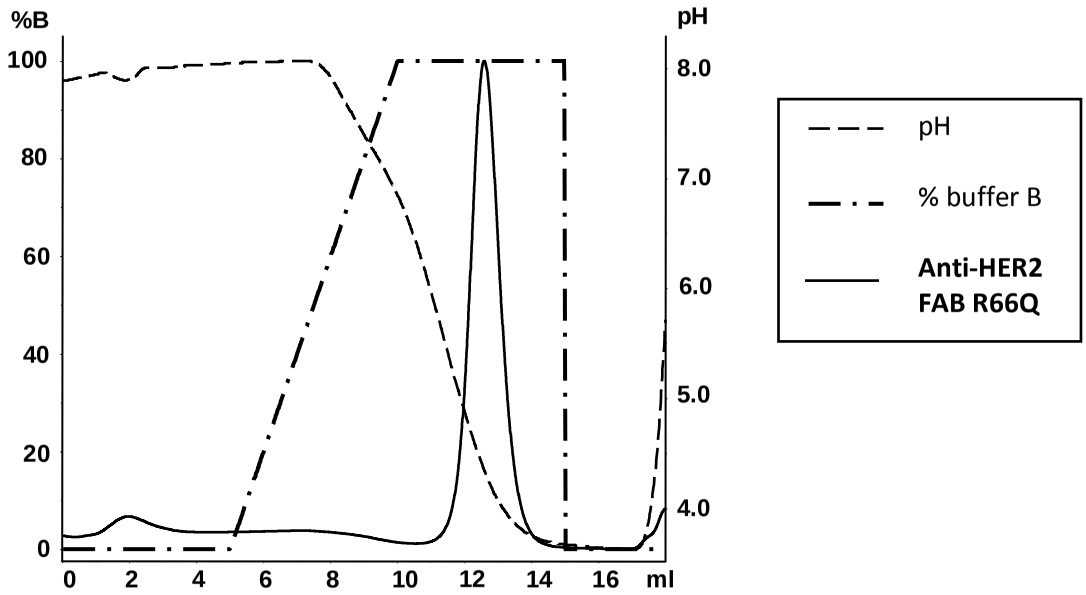

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB R66Q

FIG. 6F

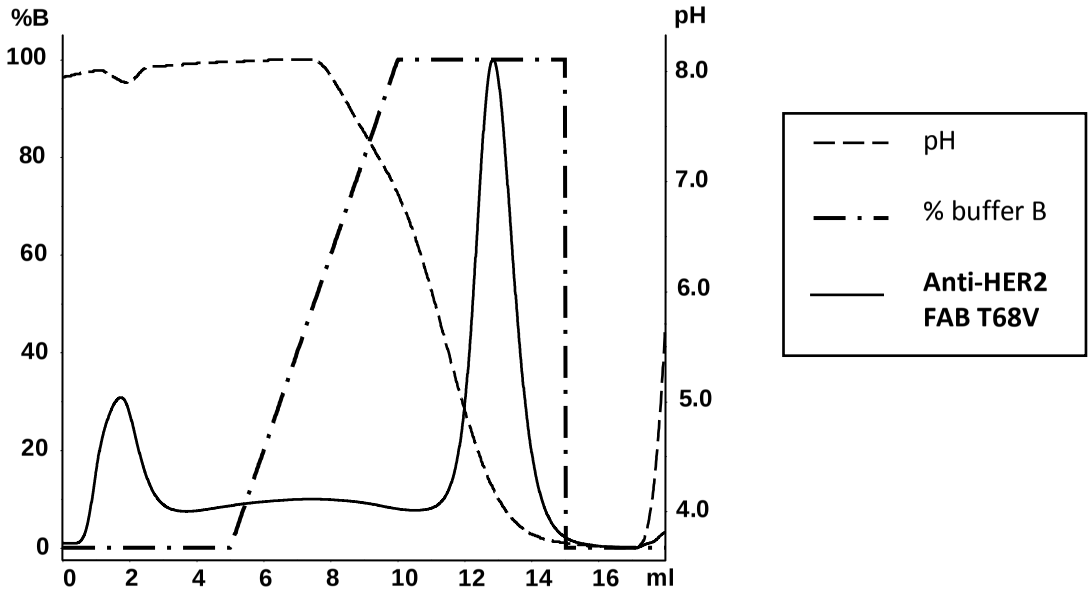

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB T68V

FIG. 6G

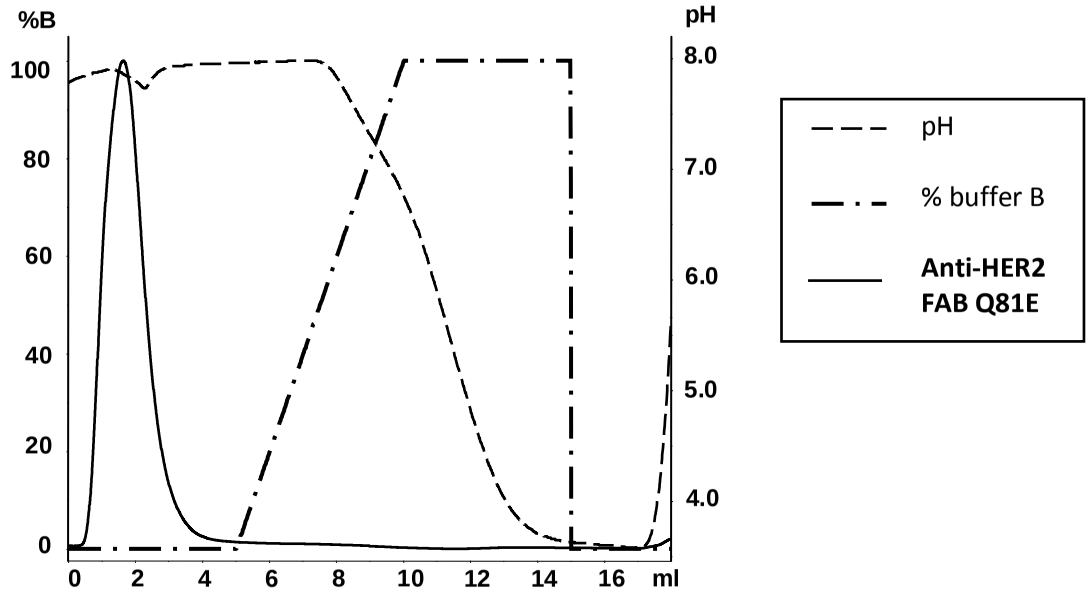

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2
FAB Q81E

FIG. 6H

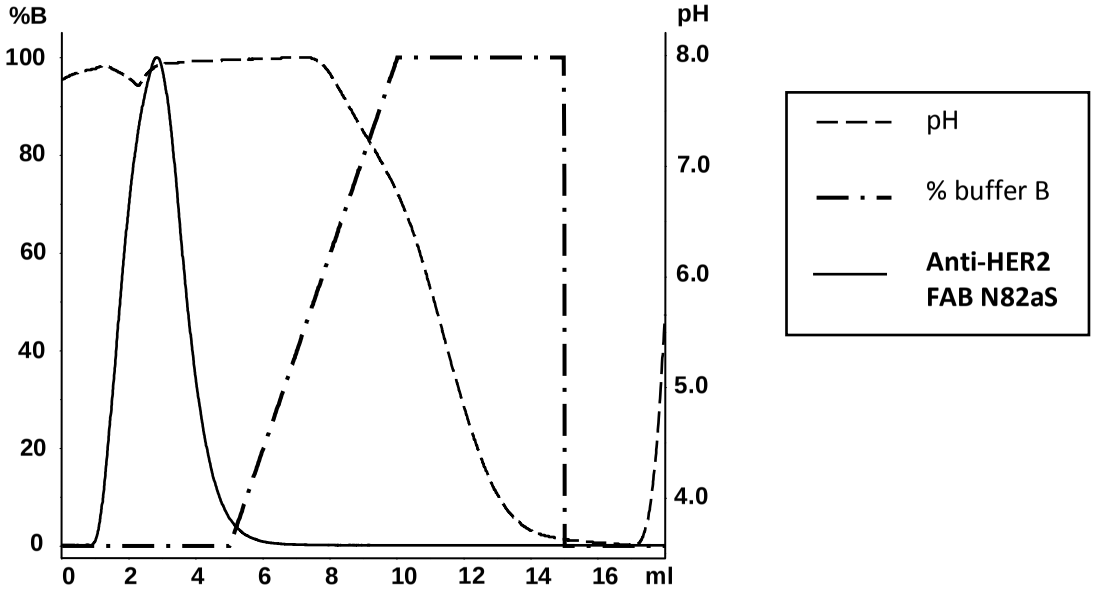

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 ml
pH
% buffer B
Anti-HER2
FAB N82aS

FIG. 6I

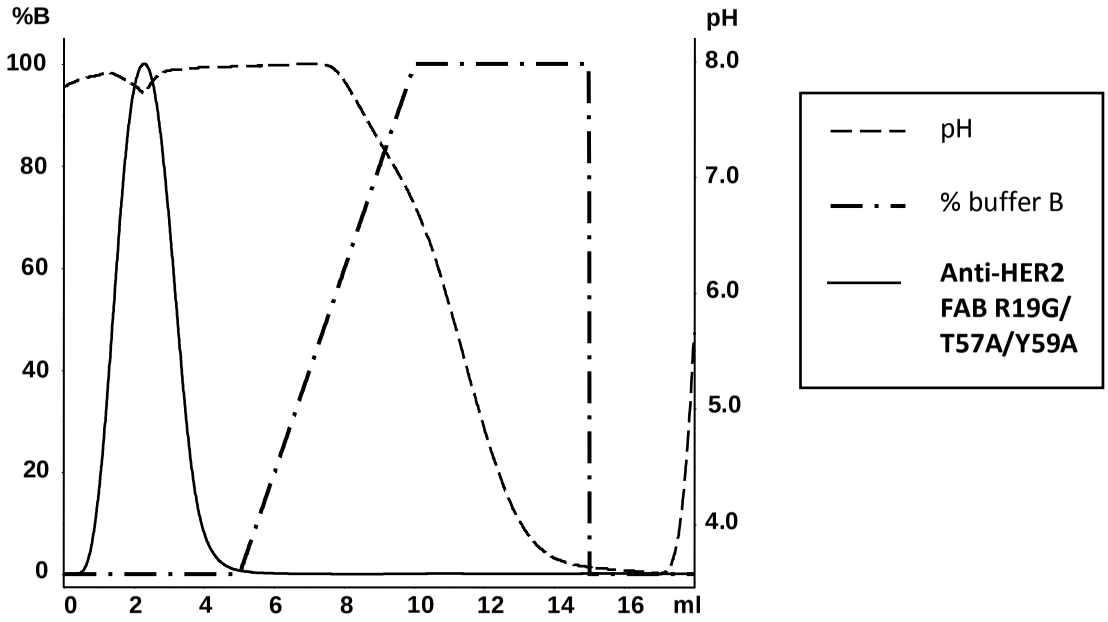


FIG. 7

	KD (pM)
Anti-HER2 FAB	153 ± 9
Anti-HER2 FAB N82aS	162 ± 19
Anti-HER2 FAB G65S	142 ± 30

FIG. 8A

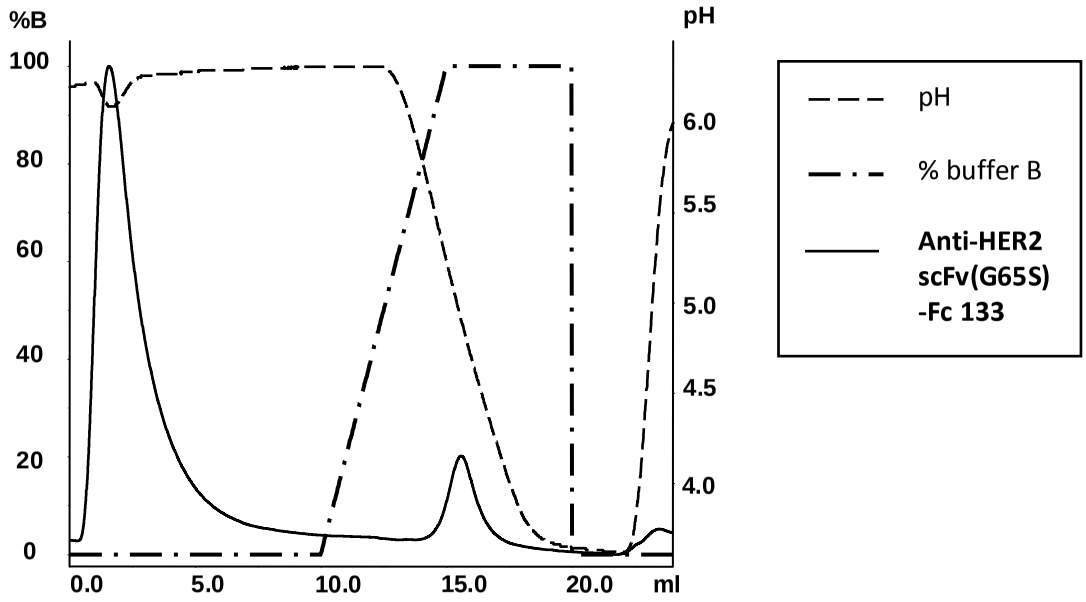

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 scFv(G65S) -Fc 133

FIG. 8B

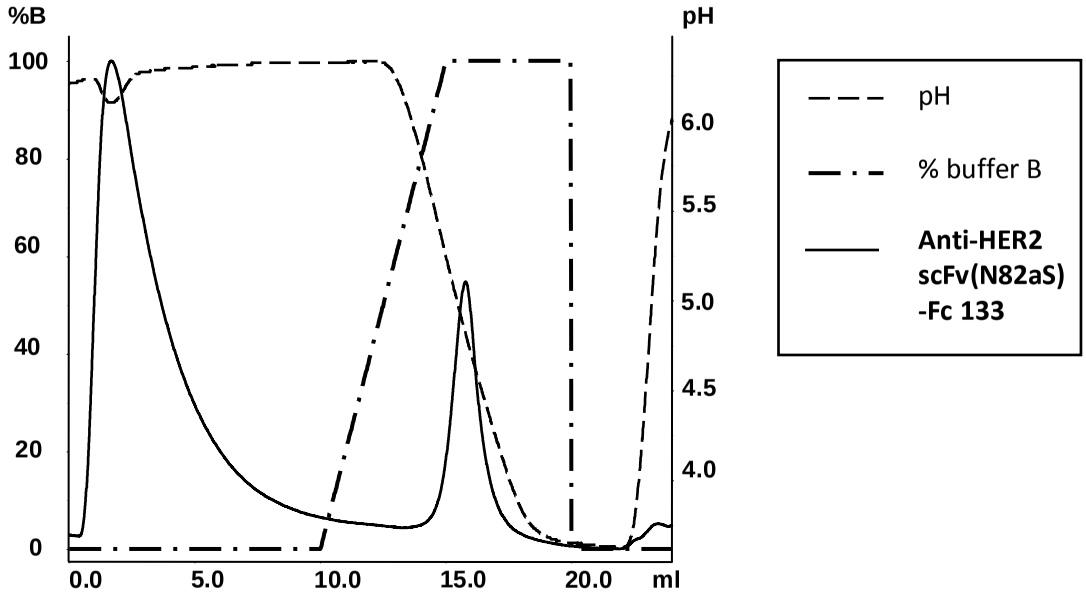

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 scFv(N82aS) -Fc 133

FIG. 8C

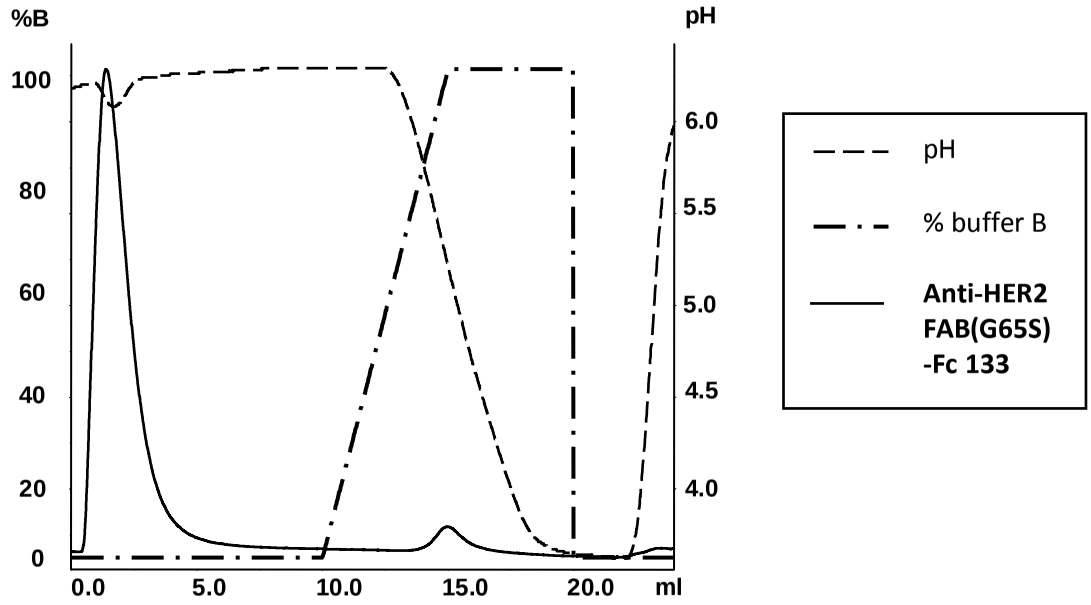

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB(G65S) -Fc 133

FIG. 8D

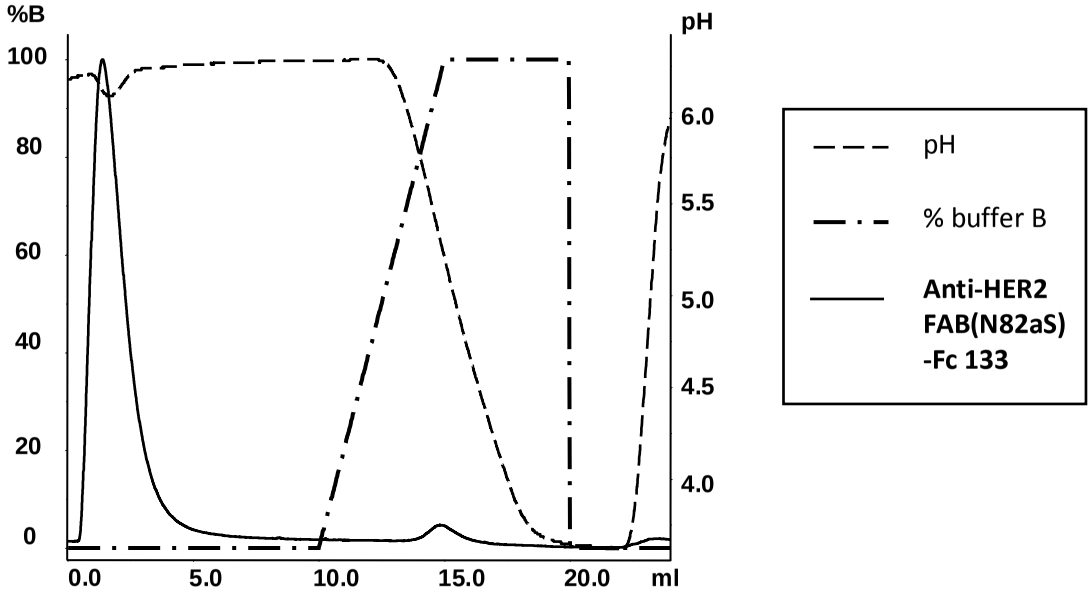

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
ml
pH
% buffer B
Anti-HER2 FAB(N82aS) -Fc 133

FIG. 9A

Antibody	Back-mutations VH / VL	SEQ ID NO H / L chains	Transient expression (mg/L)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL staining relative to OKT3 chimera
Chimeric OKT3	N.A.	25/26	20	80.7	+++
VH/VL	- / -	27/39	50	88.1	-
VH/VL2	- / M4L	27/41	47	90.6	-
VH/VL3	- / M4L- F71Y	27/42	43	89.8	+
VH1/VL1	A49G / F71Y	28/40	22	90.1	-
VH1/VL2	A49G / M4L	28/41	42	90.5	-
VH1/VL3	A49G / M4L-F71Y	28/42	40	90.7	+
VH2/VL1	I34M-A49G / F71Y	29/40	51	89.5	-
VH2/VL2	I34M-A49G / M4L	29/41	43	90.1	-
VH2/VL3	I34M-A49G / M4L- F71Y	29/42	42.5	89.5	+
VH3/VL1	A49G-A71T / F71Y	30/40	33.5	89.7	-
VH3/VL2	A49G-A71T / M4L	30/41	42	90.4	-
VH3/VL3	A49G-A71T / M4L- F71Y	30/42	56.5	89.8	+

FIG. 9B

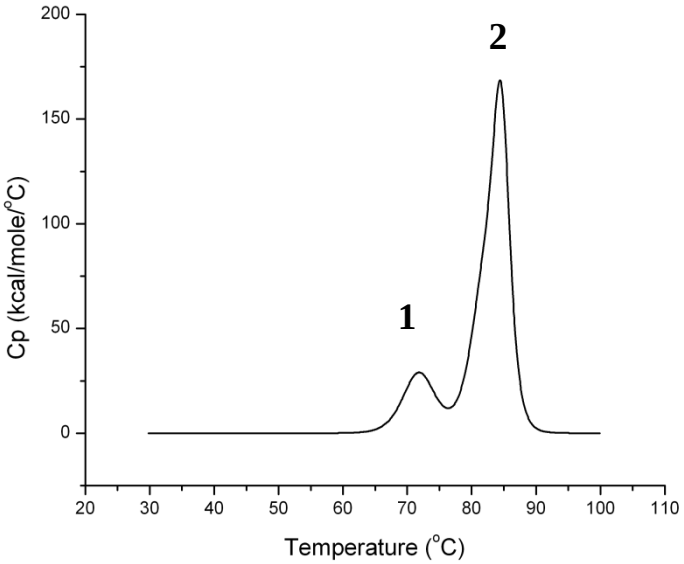
Antibody	Back-mutations	SEQ ID NO H / L chains	Transient expression (mg/l)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL staining relative to OKT3 chimera
VH4/VL2	I34M-A49G-A71T / M4L	31/41	20	88.4	+ +
VH4/VL3	I34M-A49G-A71T / M4L-F71Y	31/42	34	88.7	+ +
VH5/VL2	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L	32/41	40	87	+ +
VH5/VL3	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-F71Y	32/42	36	87.2	+ +
VH5/VL4	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	32/43	12	80.3	+++
VH5/VL6	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y-P96F	32/45	15.6	78.6	+++
VH5/VL7	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y-P96F	32/46	35.4	84.1	++
VH6/VL3	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-F71Y	33/42	23	88.3	++
VH6/VL4	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	33/43	14	80.8	+++
VH6/VL5	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y	33/44	26	86.1	++
VH6/VL6	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y-P96F	33/45	14.8	79.1	+++
VH6/VL7	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y-P96F	33/46	32	85.3	++

FIG. 9C

Antibody	Back-mutations	SEQ ID NO H / L chains	Transient expression (mg/l)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL staining relative to OKT3 chimera
VH6/VL8	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	33/47	7	80.6	+++
VH7/VL3	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K / M4L-F71Y	34/42	21	86.1	++
VH7/VL4	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	34/43	25	80.5	+++
VH7/VL5	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y	34/44	26	84.12	++
VH8/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	35/43	7	80.9	+++
VH8/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	35/47	23	83.5	+++
VH9/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	36/47	13	82	+++
VH10/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-F67A-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	37/43	7	78.6	+++
VH10/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-F67A-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	37/47	10	80.4	+++
VH11/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K-N82aS / M4L-L46R-L47W-F71Y	38/43	8	80.3	+++
VH11/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K-N82aS / M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	38/47	15	82.3	+++

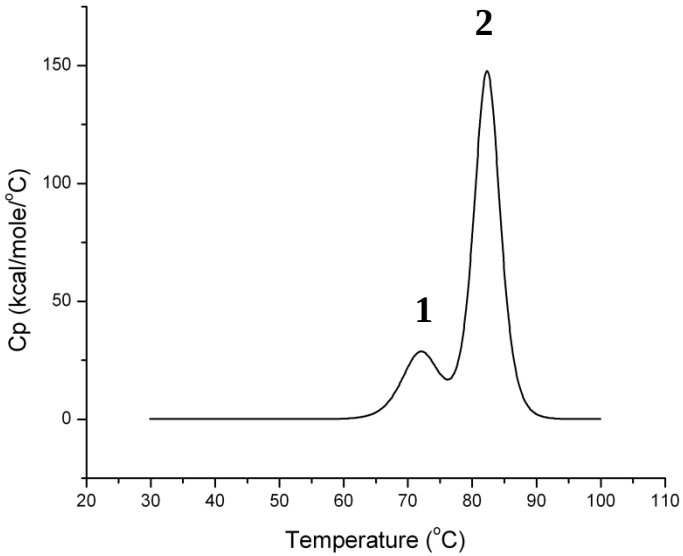
FIG. 9D

hOKT3 VH8/VL8 IgG1



Tm(1): 71.8; Tm(2): 83.5
(FAB)

hOKT3 VH11/VL8 IgG1



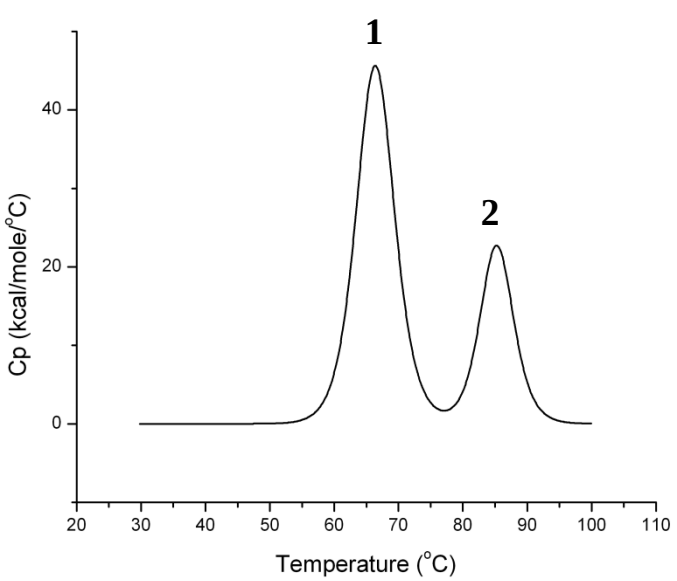
Tm(1): 72.1; Tm(2): 82.3
(FAB)

FIG. 9E

scFv-Fc fusion	SEQ ID NO	Transient expression (mg/L)	scFv Tm (°C)	HPB-ALL staining relative to OKT3 chimera
Mouse OKT3	52	0.35	-	++
VH5-VL3	53	21	71.2	+
VH6-VL4	54	29	65.3	++
VH6-VL5	55	27	71.2	++
VH8-VL4	56	28	66.4	+++
VH8-VL8	57	28	69.2	+++

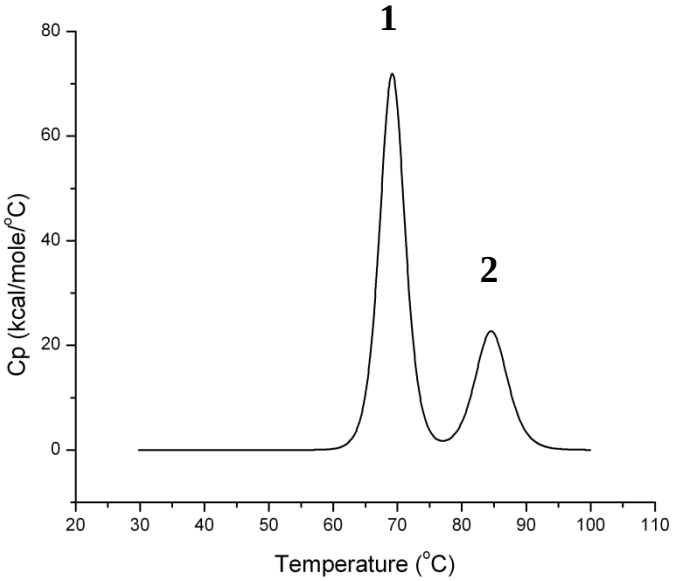
FIG. 9F

hOKT3 VH8-VL4 scFv Fc



Tm(1): 66.4 (scFv); Tm(2): 85.3 (CH3)

hOKT3 VH8-VL8 scFv Fc



Tm(1) : 69.2 (scFv); Tm(2) : 84.6 (CH3)

FIG. 10A

Antibody	Back-mutations VH/VL	SEQ ID NO H/L chains	Format	Transient expression (mg/L)	SPR-Binding to human/cynomolgus monkey CD3 epsilon 1-26_Fc proteins
Chimeric SP34	N.A.	62/63	IgG1	7	++++
VH1/VL1	-/-	64/69	IgG1	8	+
VH1/VL2	-/Q89A	64/70	IgG1	1	++++
VH1/VL3	-/deleted 8P	64/71	IgG1	0.5	-
VH1/VL4	-/deleted 8P-Q89A	64/72	IgG1	0.5	++++
VH1/VL5	-/A2I-Q89A	64/73	IgG1	2.6	++++
VH1/VL6	-/F44P-Q89A	64/74	IgG1	0.9	++++
VH1/VL7	-/A2I-F44P-Q89A	64/75	IgG1	No expression	Not tested
VH1/VL8	-/L66G-Q89A	64/76	IgG1	0.8	+
VH1/VL9	-/A2I-L66G-Q89A	64/77	IgG1	No expression	Not tested
VH1/VL10	-/F87Y-Q89A	64/78	IgG1	6	++++
VH1/VL11	-/L66G-D69T-Q89A	64/79	IgG1	0.8	+
VH1/VL12	-/D69T-Q89A	64/80	IgG1	1.5	++
VH1/VL13	-/S25A/Q89A	64/81	IgG1	1	+++
VH1/VL14	-/G46L-Q89A	64/82	IgG1	3	-
VH1/VL15	-/E38Q-Q89A	64/83	IgG1	3	++++
VH1/VL16	-/A2I-D69T-Q89A	64/84	IgG1	0.5	+
VH1/VL17	-/A2I-S25A-Q89A	64/85	IgG1	1	++
VH1/VL18	-/A2I-Q89A-Q100G	64/86	IgG1	1	++
VH1/VL19	-/A2I-D69T-F87Y-Q89A	64/87	IgG1	0.2	+
VH1/VL20	-/A2I-E38Q-D69T-F87Y-Q89A	64/88	IgG1	No expression	Not tested
VH1/VL21	-/A2I-F87Y-Q89A	64/89	IgG1	8	++++
VH1/VL22	-/A2I-E38Q-F87Y-Q89A	64/90	IgG1	2	+++

FIG. 10B

ScFv-Fc fusion	Back-mutations VH/VL	SEQ ID NO H/L chains	Format	Transient expression (mg/L)	SPR-Binding to human/cynomolgus monkey CD3 epsilon 1-26_Fc proteins
VH2/VL21	G65S /A2I -F87Y-Q89A	91	scFv-Fc	5	+++
VH3/VL23	G65S-W100eY /A2I-F87Y-Q89A-W91F	92	scFv-Fc	10	++
VH4/VL23	G65S-W100eF /A2I-F87Y-Q89A-W91F	93	scFv-Fc	5.5	++++
VH5/VL23	W100eY/A2I-F87Y-Q89A-W91F	94	scFv-Fc	15	++++
VH1/VL24	-/A2I-T27A-G27aA- F87Y-Q89A	349	scFvFc	No expression	Not tested
VH1/VL25	-/A2I-V27cA-T28A- F87Y-Q89A	350	scFvFc	4	-
VH1/VL26	-/A2I-T29A-S30A- F87Y-Q89A	351	scFvFc	12	++++
VH1/VL27	-/A2I-N31A-Y32A- F87Y-Q89A	95	scFv-Fc	2	-
VH1/VL28	-/A2I-N52A-K53A- F87Y-Q89A	96	scFv-Fc	No expression	Not tested
VH1/VL29	-/A2I-R54A-P56A- F87Y-Q89A	97	scFv-Fc	4	-
VH1/VL30	-/A2I-Y92A-S93A- F87Y-Q89A	98	scFv-Fc	2	+
VH1/VL31	-/A2I-N94A -F87Y-Q89A	99	scFv-Fc	2	++
VH5/VL32	W100eY/A2I-T29A-S30A-T51A-F87Y-Q89A-W91F	100	scFv-Fc	25	++++

FIG. 11A

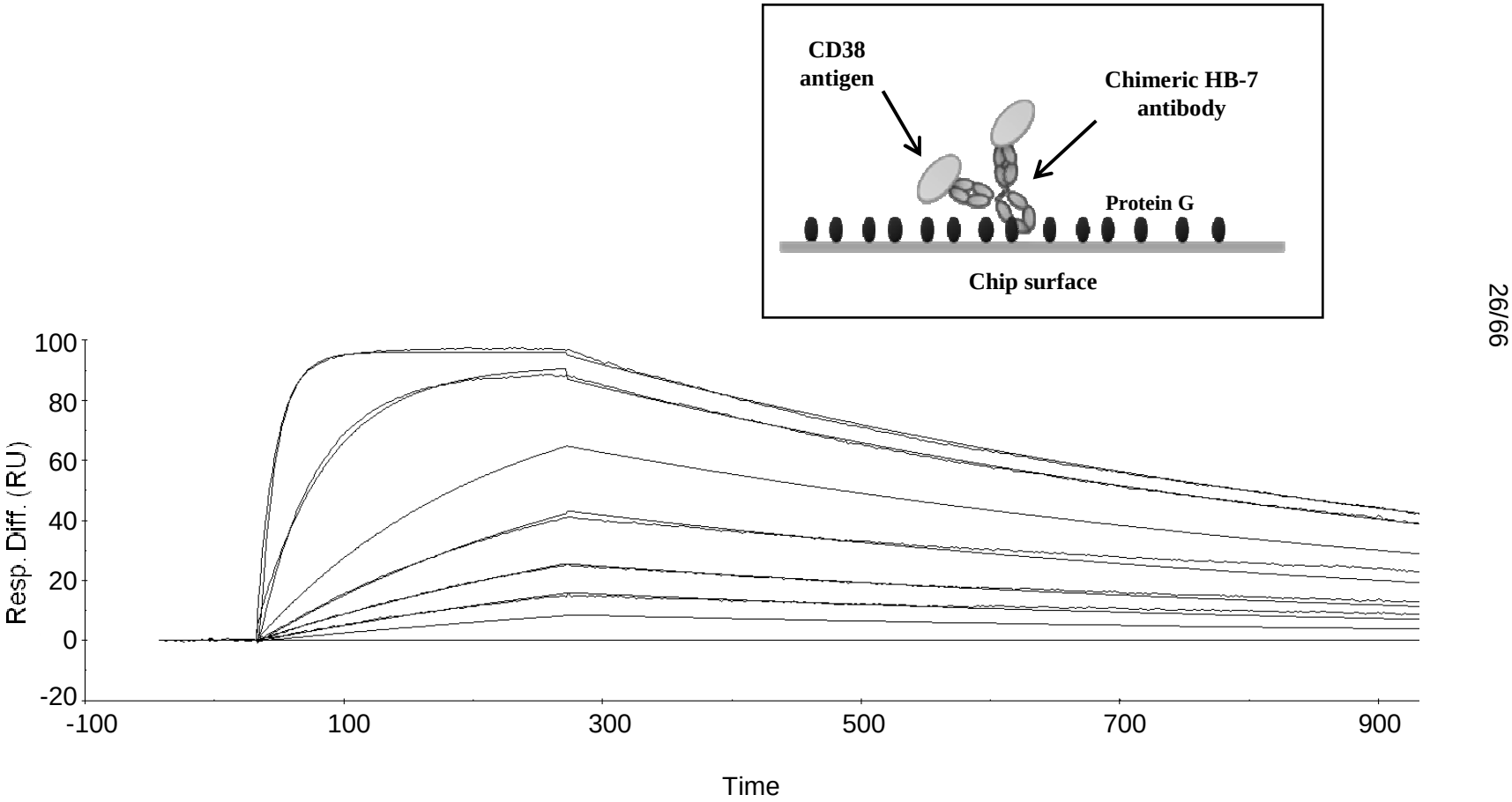

CD38
antigen
Chimeric HB-7
antibody
Protein G
Chip surface
100
80
60
40
20
0
-20
Resp. Diff. (RU)
-100
100
300
500
700
900
Time

FIG. 11B

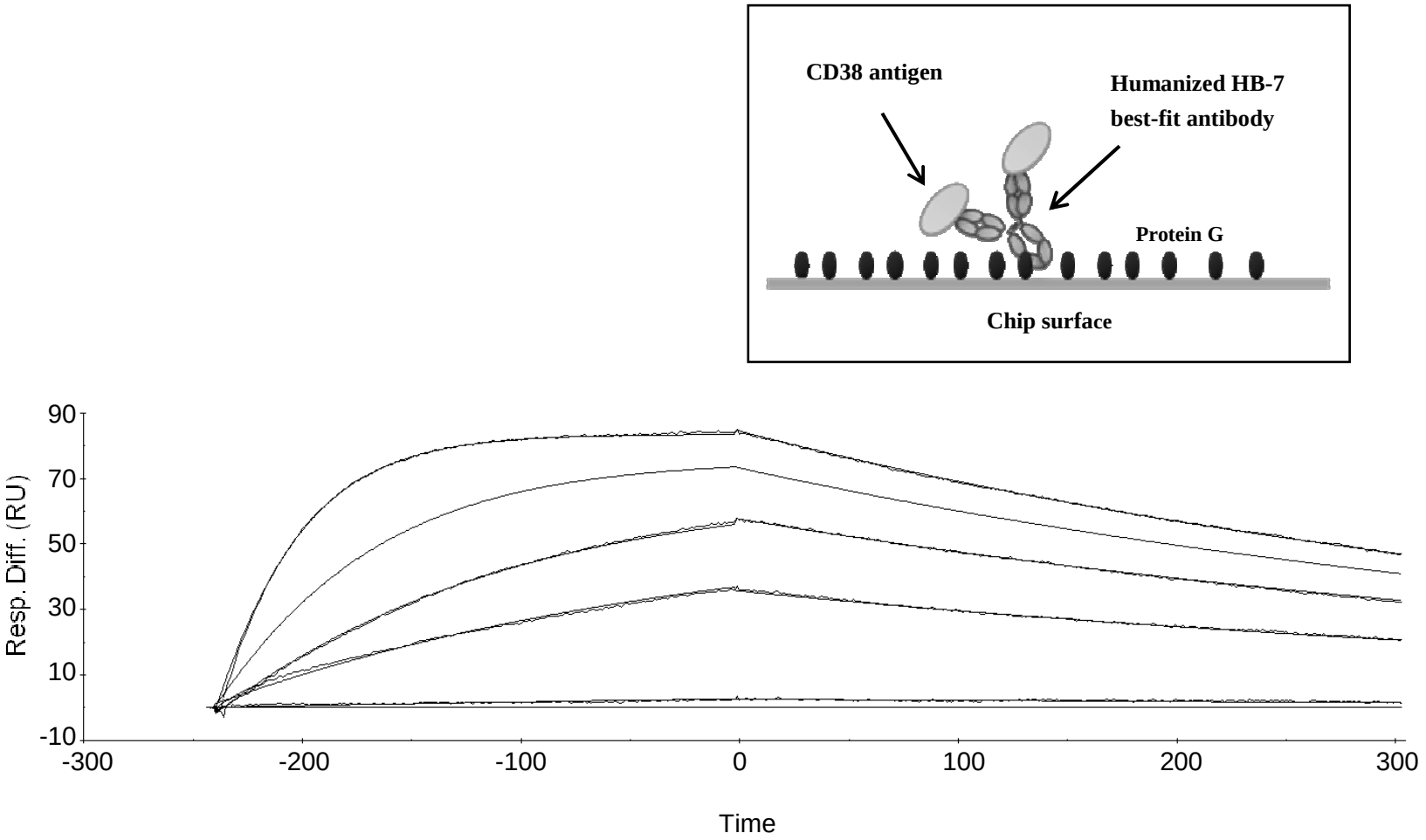

CD38 antigen
Humanized HB-7
best-fit antibody
Protein G
Chip surface
Resp. Diff. (RU)
90
70
50
30
10
-10
-300
-200
-100
0
100
200
300
Time

FIG. 11C

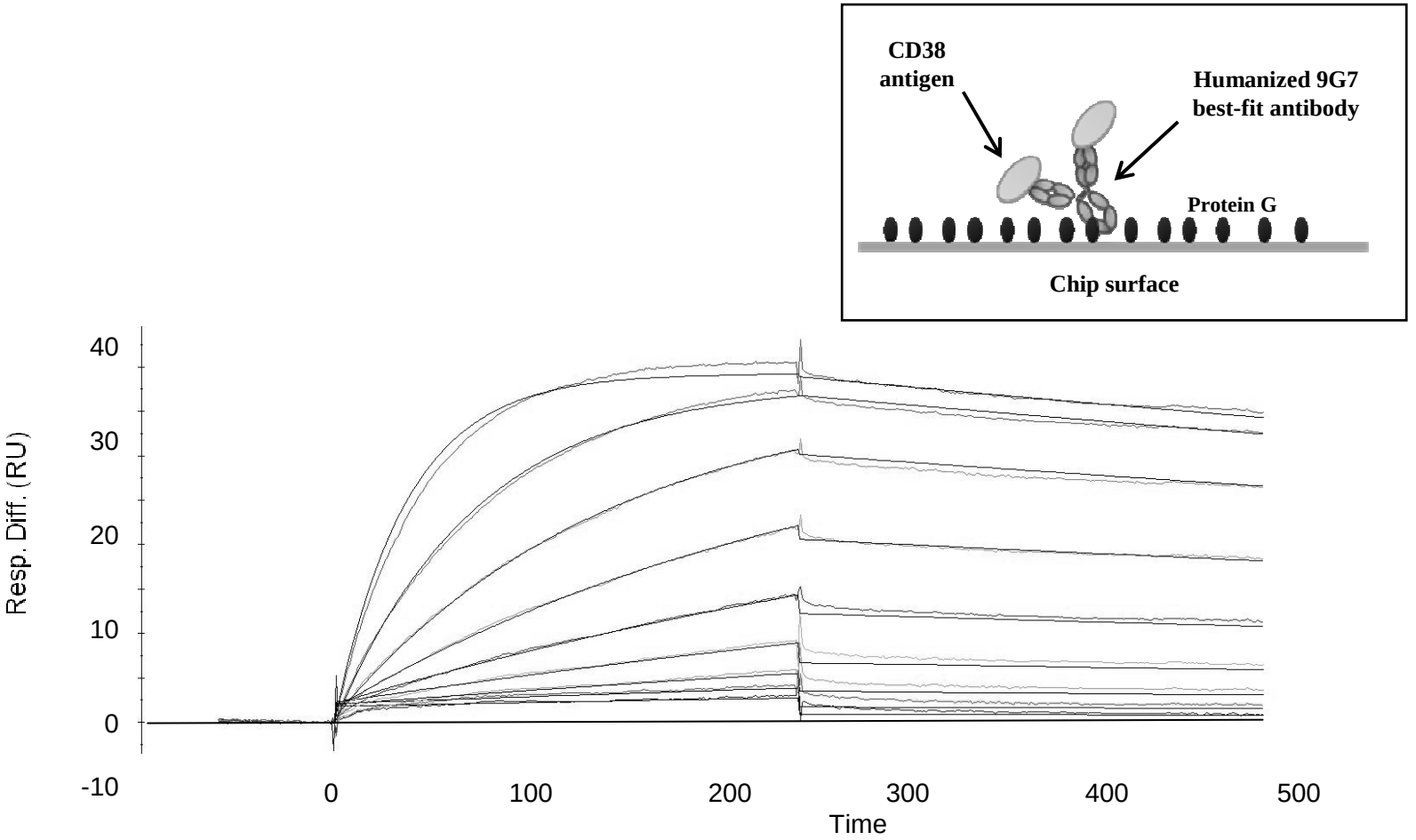

CD38
antigen
Humanized 9G7
best-fit antibody
Protein G
Chip surface
Resp. Diff. (RU)
40
30
20
10
0
-10
0
100
200
300
400
500
Time

FIG. 11D

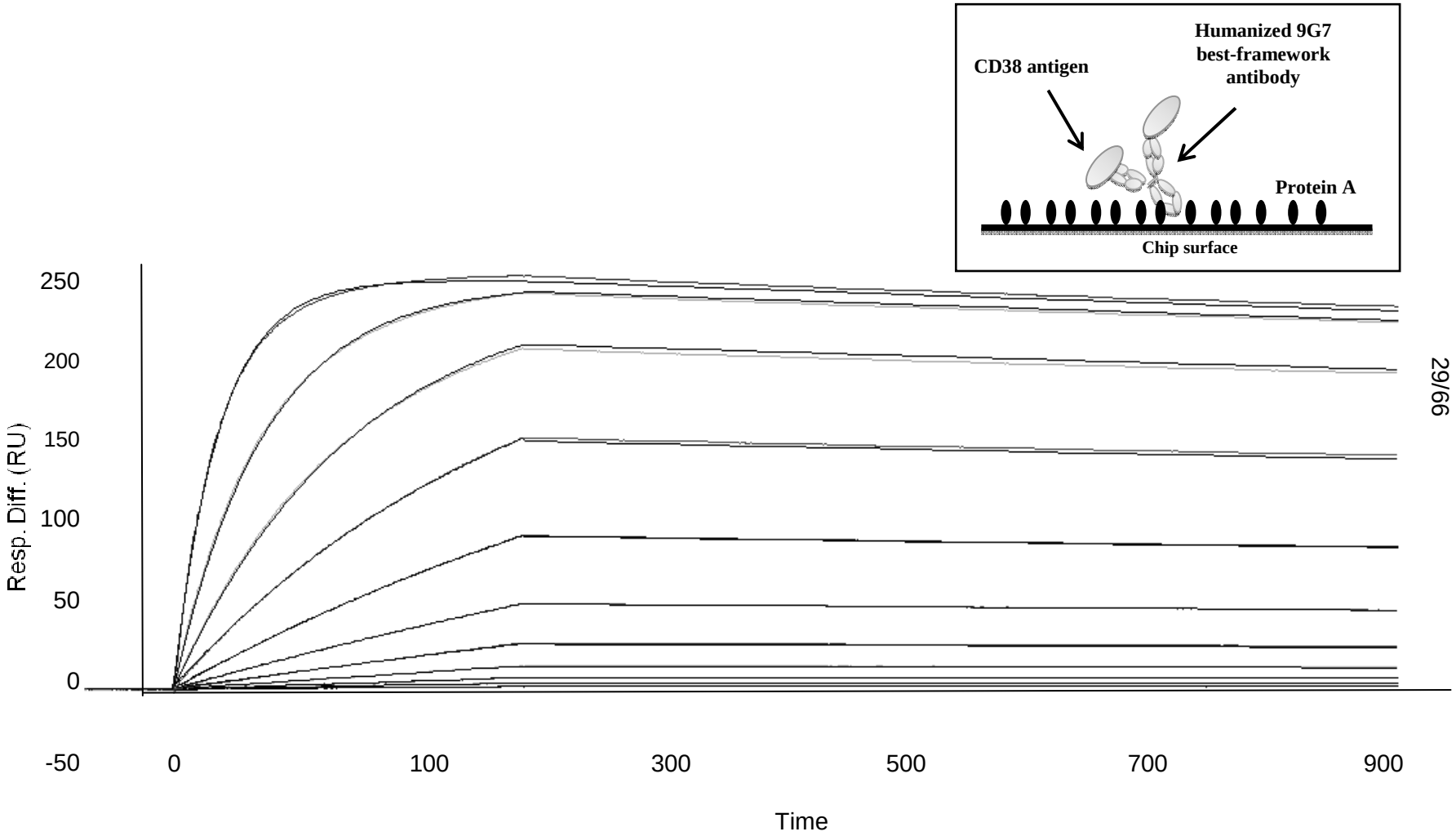
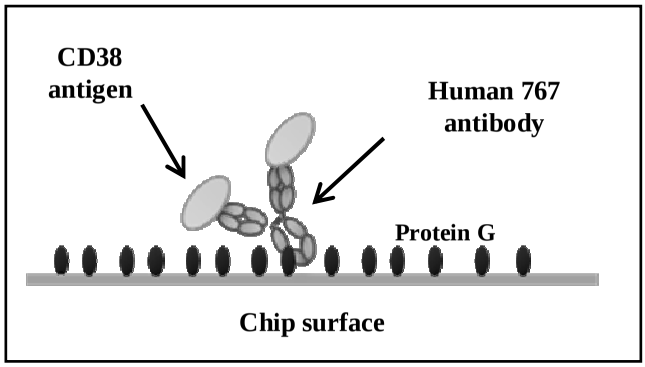
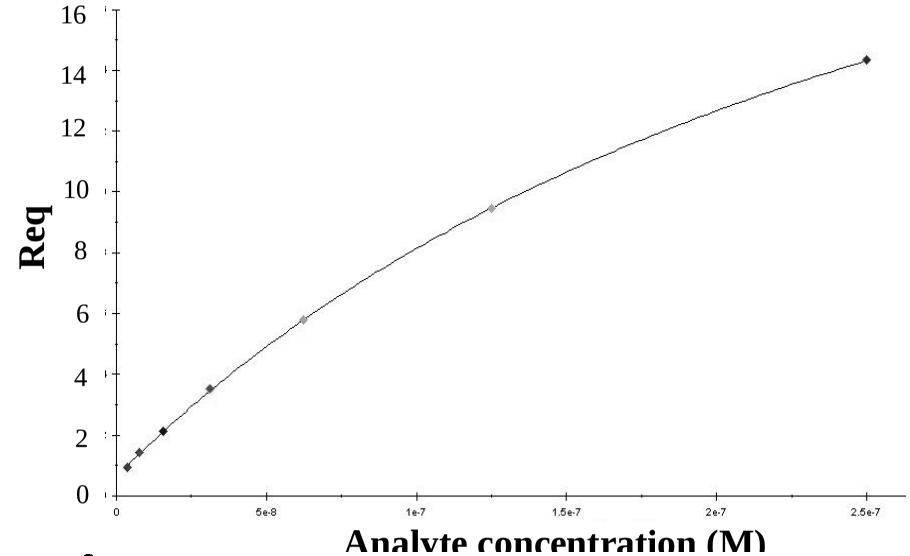

Humanized 9G7
best-framework
antibody
CD38 antigen
Protein A
Chip surface
250
200
150
100
50
0
Resp. Diff. (RU)
-50
0
100
300
500
700
900
Time

FIG. 11E


CD38
antigen
Human 767
antibody
Protein G
Chip surface


Req
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
5e-8
1e-7
1.5e-7
2e-7
2.5e-7
Analyte concentration (M)

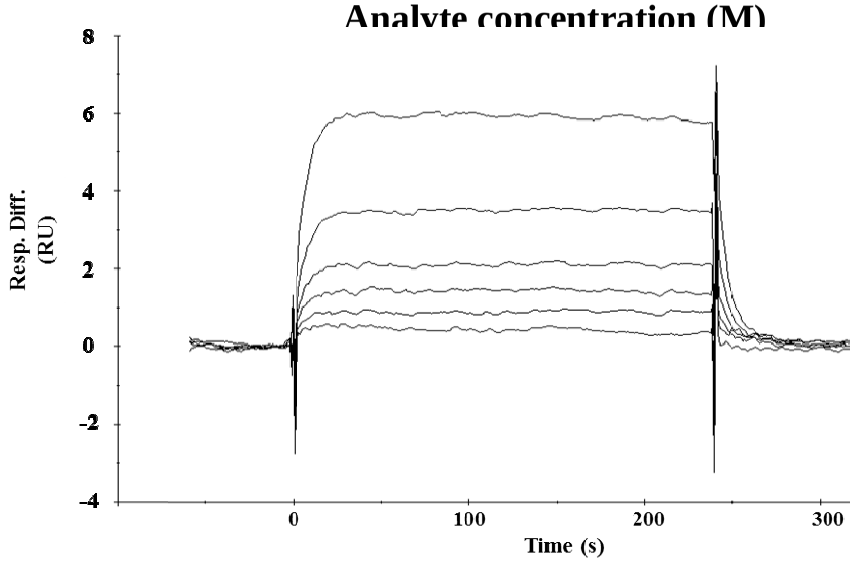
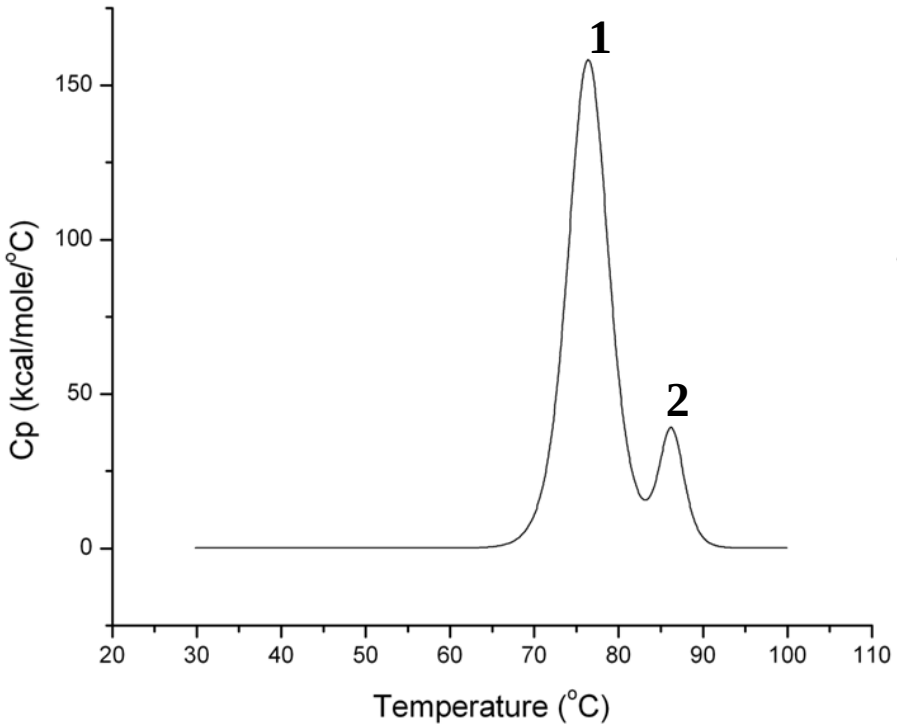

Resp. Diff.
(RU)
8
6
4
2
0
-2
-4
0
100
200
300
Time (s)

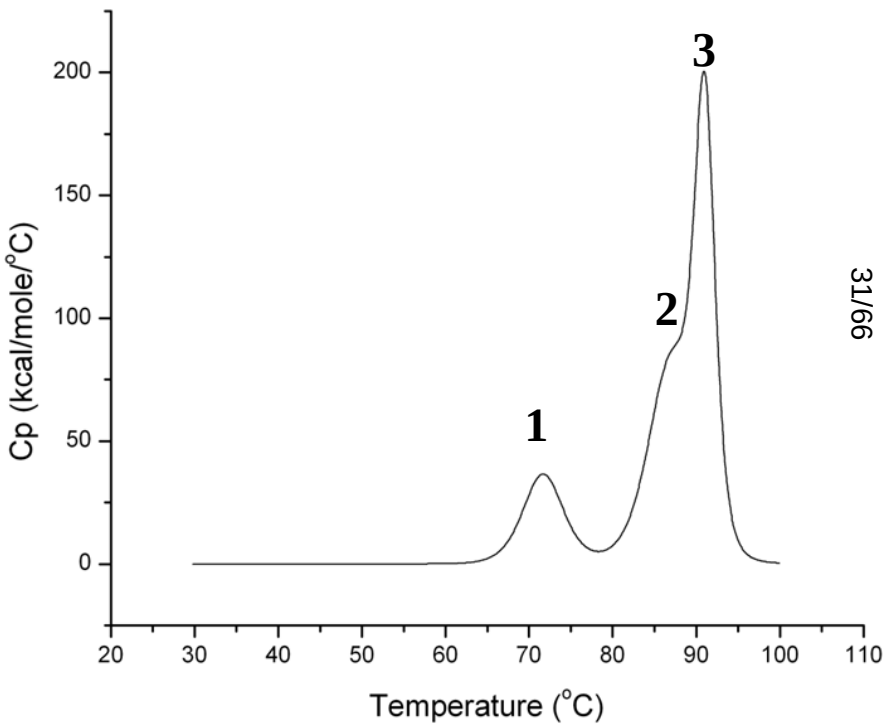
FIG. 11F

Chimeric HB-7 antibody



Tm(1): 76.40°C (FAB); Tm(2): 86.25°C

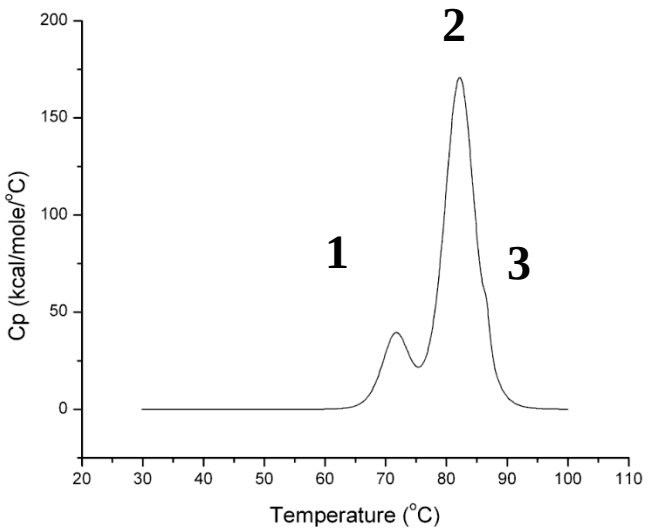
Humanized HB-7 best-fit antibody



Tm(1): 71.70°C; Tm(2): 87.00°C; Tm(3): 91.00°C (FAB)

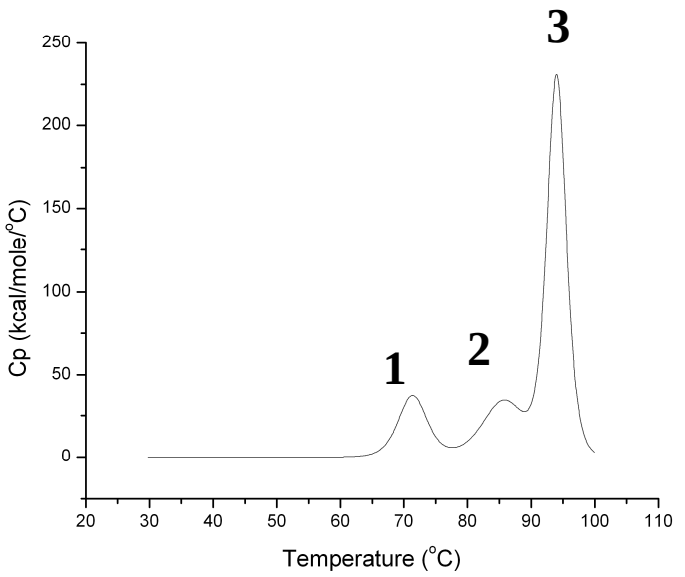
FIG. 11G

Chimeric 9G7 antibody



Tm(1): 71.70°C; Tm(2): 82.20°C (FAB); Tm(3): 86.6 °C

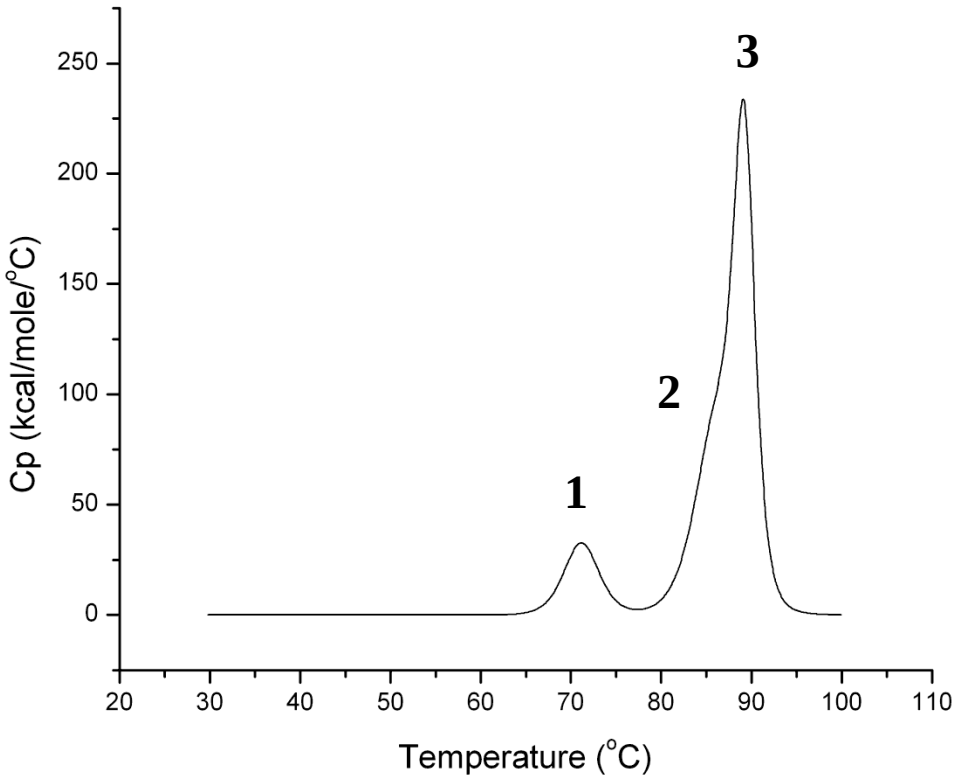
Humanized 9G7 best-fit antibody



Tm(1): 71.4°C; Tm(2): 85.8 °C; Tm(3): 94.0°C (FAB)

FIG. 11H

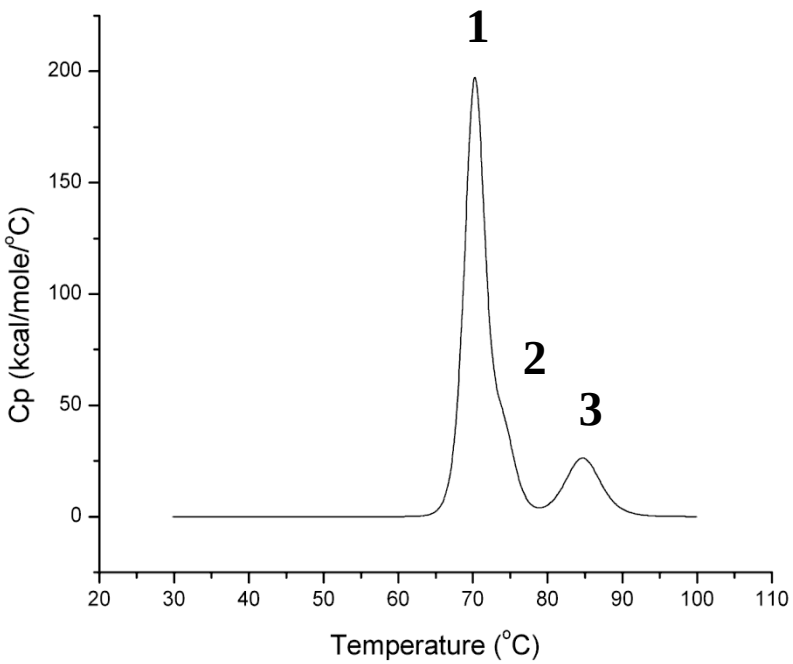
Humanized 9G7 best-framework antibody



Tm(1): 71.2°C; Tm(2):86.2 °C; Tm(3):89.2 °C (FAB)

FIG. 11I

Human 767 antibody



Tm(1): 70.2°C (FAB); Tm(2):74.1 °C; Tm(3):84.7 °C

FIG. 11J

	Chimeric 9G7 antibody	Humanized 9G7 best-fit antibody	Humanized 9G7 best-framework antibody
HC/LC SEQ ID NO	**126/127**	**124/128**	**131/132**
Transient expression levels (mg/l)	**20**	**11**	**17**
KD human CD3 epsilon 1-26_Fc fusion protein (nM)	**0.4**	**0.5**	**0.4**
KD cynomolgus monkey CD3 epsilon 1-26_Fc fusion protein (nM)	**1**	**3.2**	**1**
FAB Tm (°C)	**82.2**	**94**	**89.2**

FIG. 12A

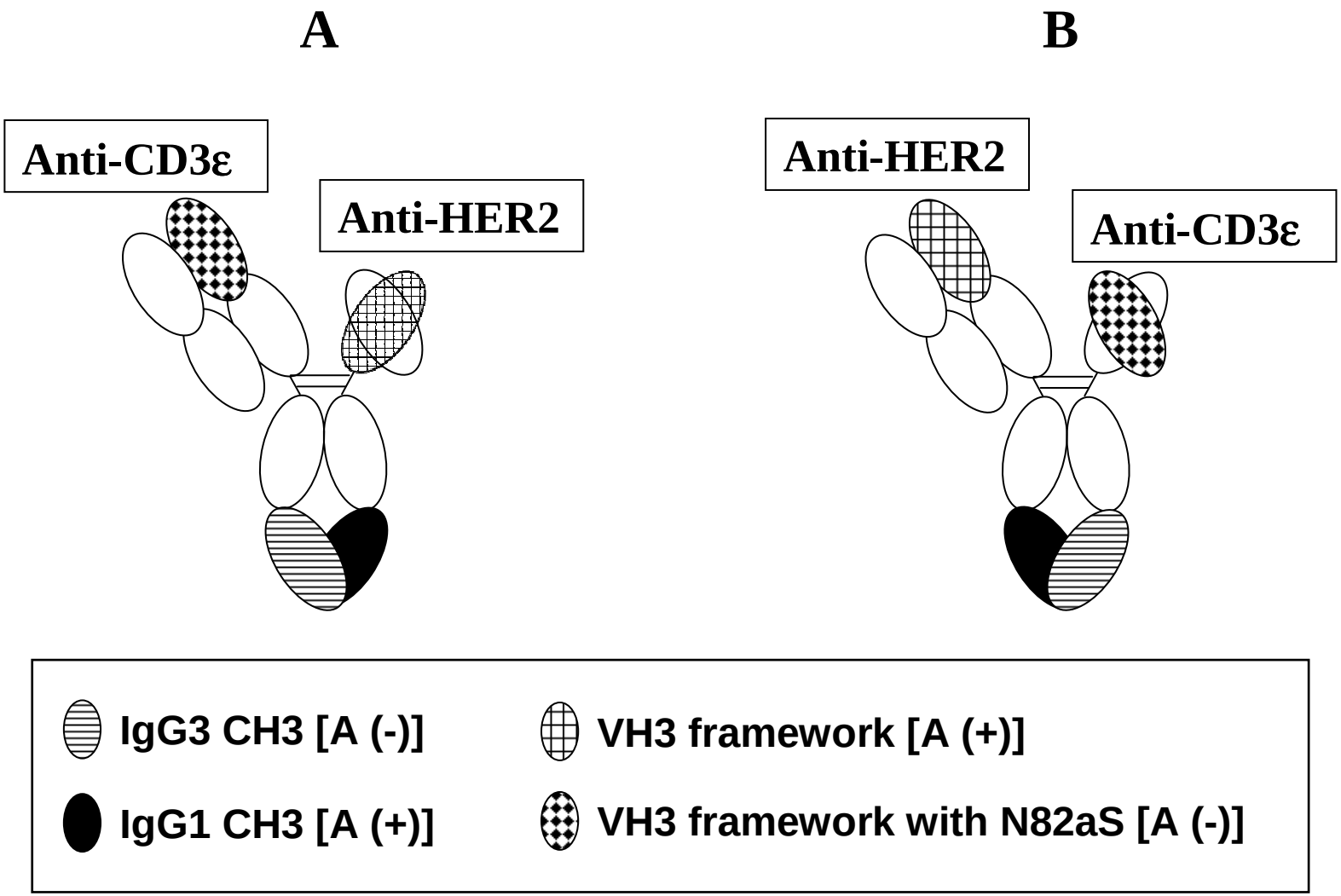

A
Anti-CD3ε
Anti-HER2
B
Anti-HER2
Anti-CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
VH3 framework with N82aS [A (-)]

FIG. 12B

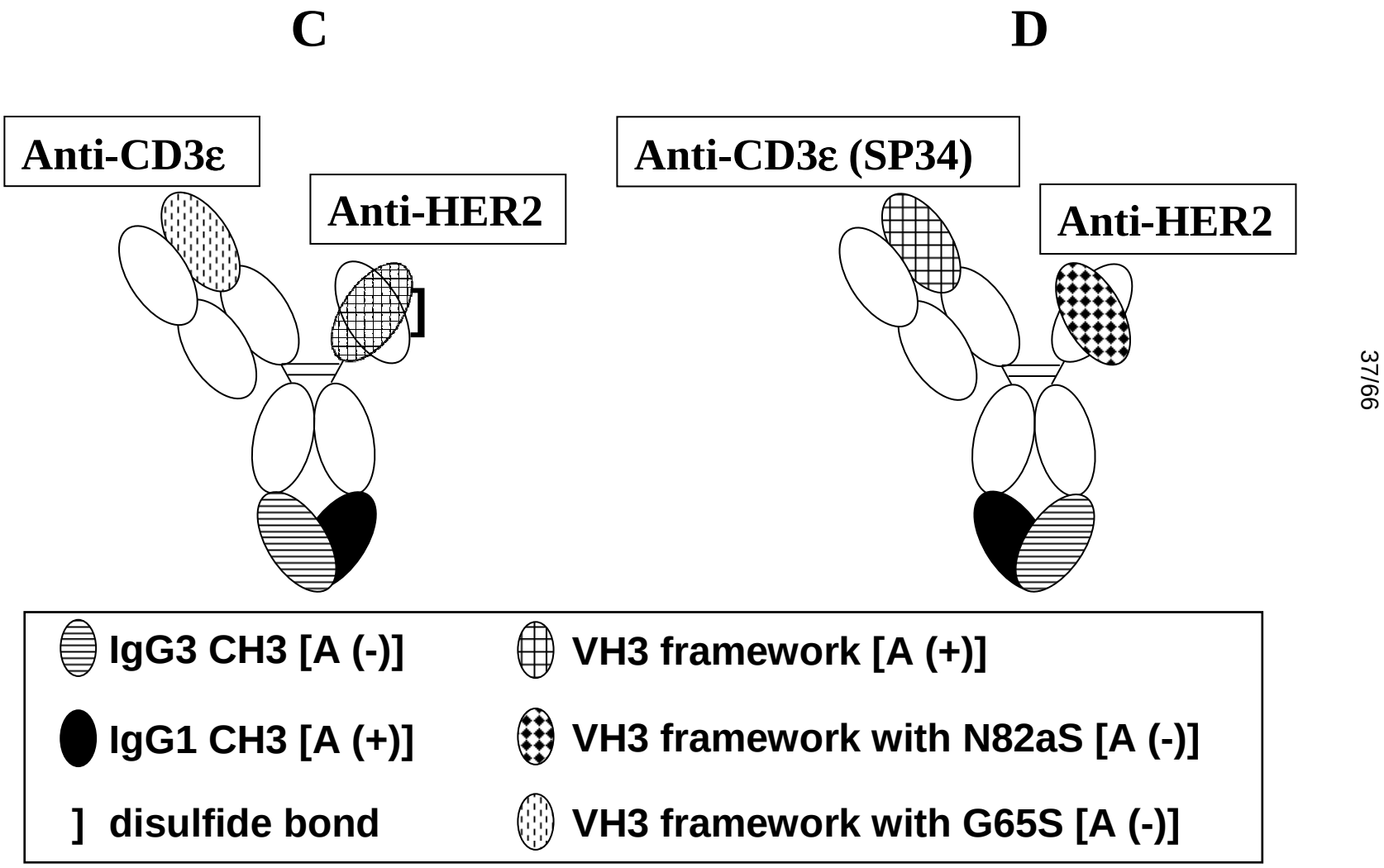

C
D
Anti-CD3ε
Anti-HER2
]
Anti-CD3ε (SP34)
Anti-HER2
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
] disulfide bond
VH3 framework [A (+)]
VH3 framework with N82aS [A (-)]
VH3 framework with G65S [A (-)]

FIG. 12C

E

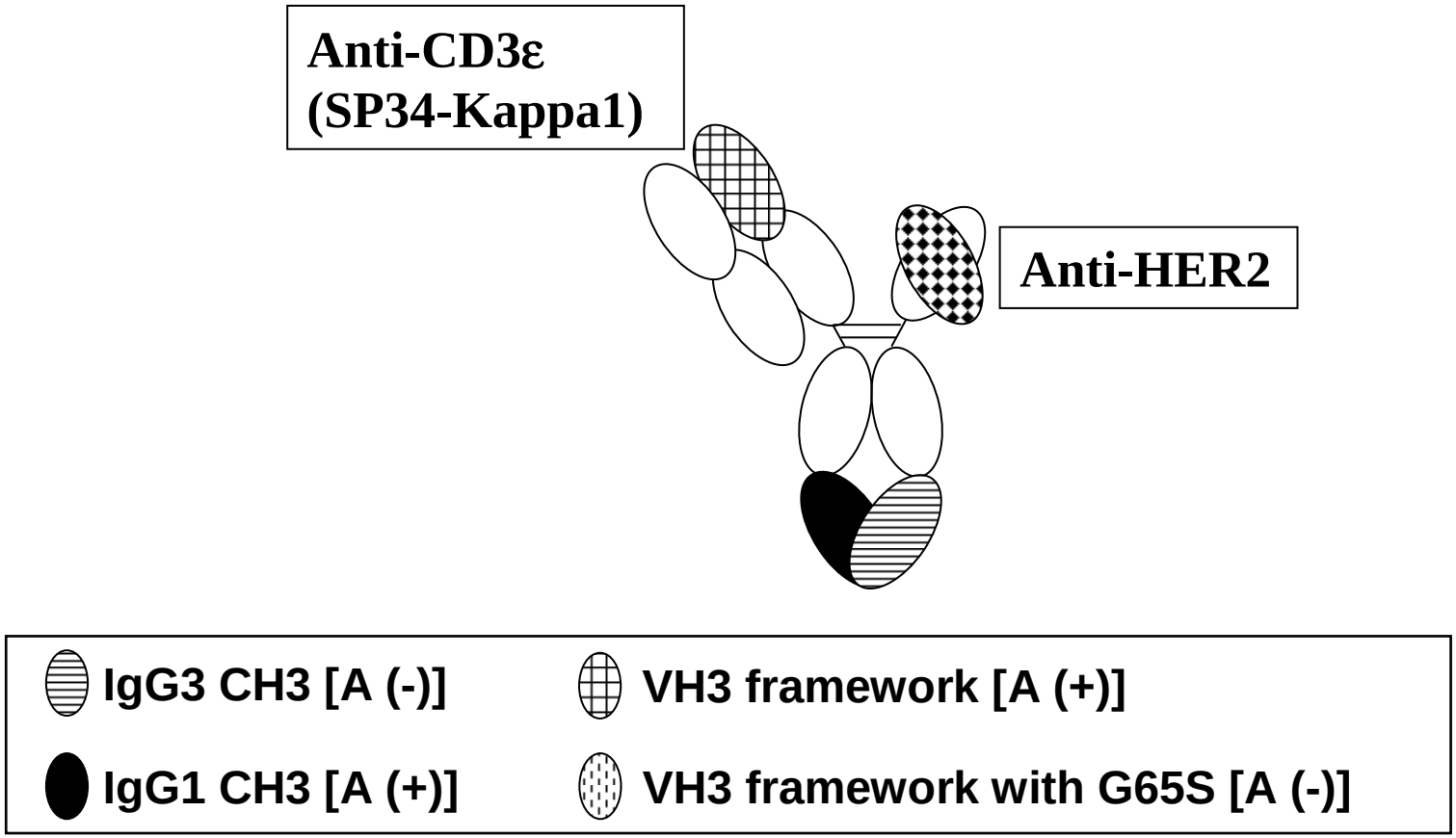

Anti-CD3ε
(SP34-Kappa1)
Anti-HER2
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
VH3 framework with G65S [A (-)]

FIG. 13

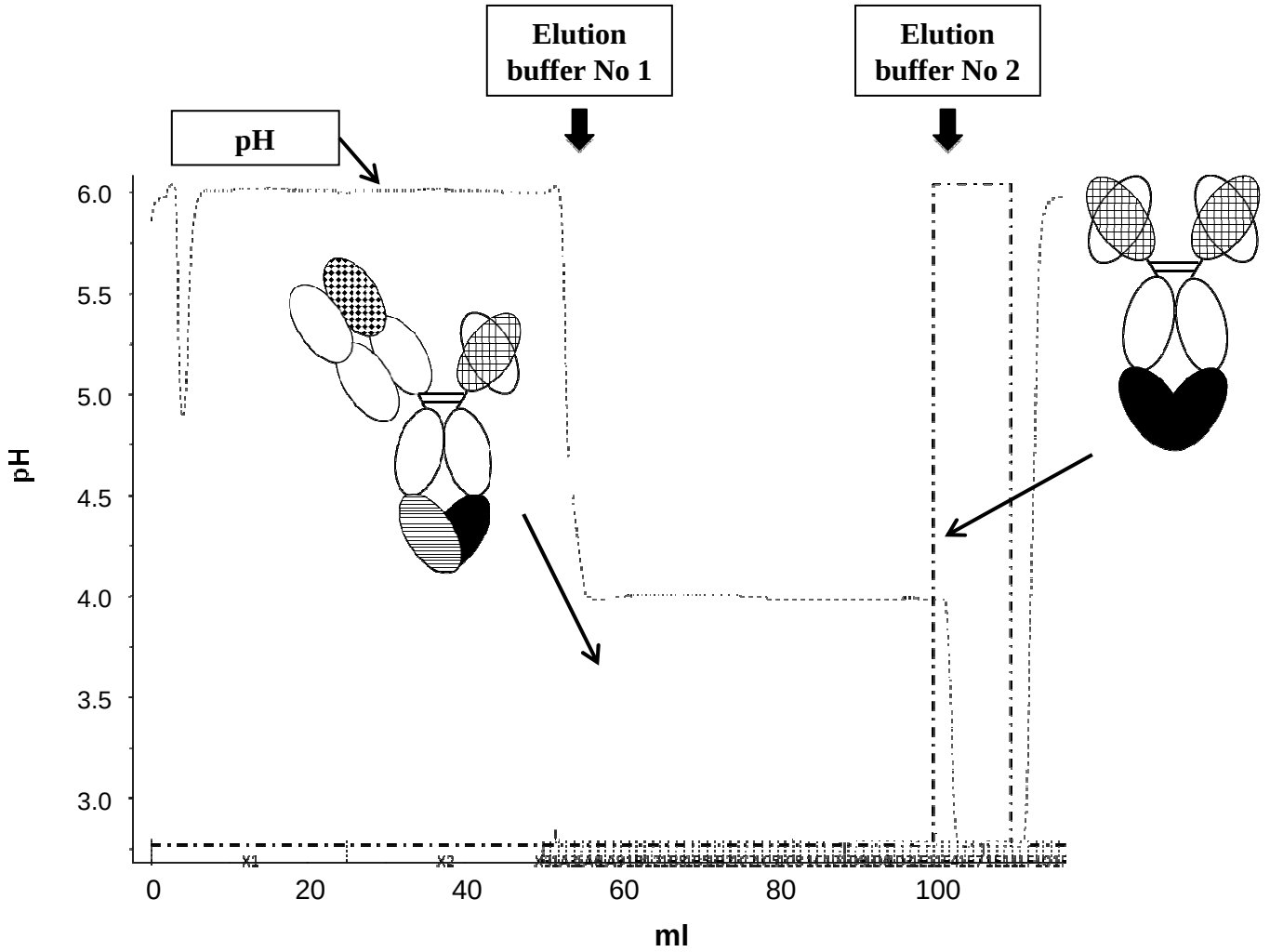
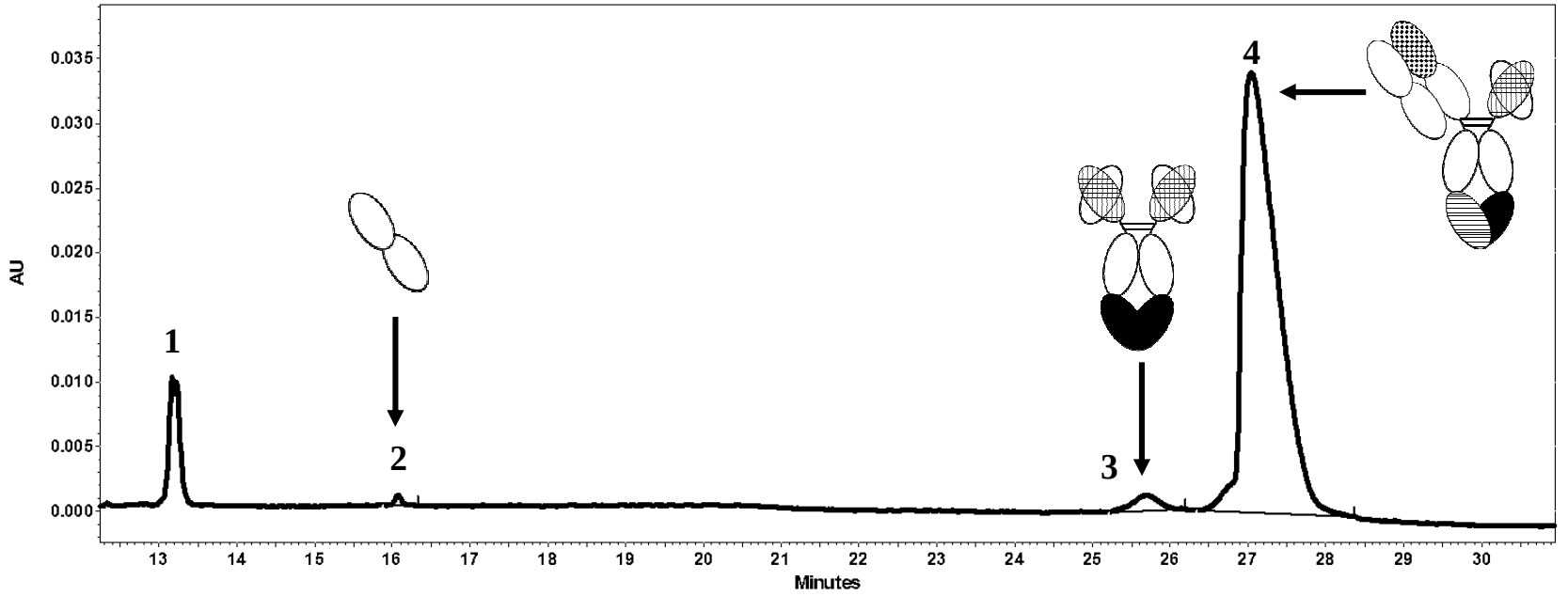

Elution buffer No 1
Elution buffer No 2
pH
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
pH
0
20
40
60
80
100
ml

FIG. 14



Peak	Species	% of total AUC
1	Internal standard	N.A.
2	Light chain (25 kDa)	0.5
3	Homodimer (100 kDa)	2.5
4	Heterodimer (125 kDa)	97

IgG3 CH3 [A (-)]

IgG1 CH3 [A (+)]

VH3 framework [A (+)]

VH3 framework with N82aS [A (-)]

FIG. 15A

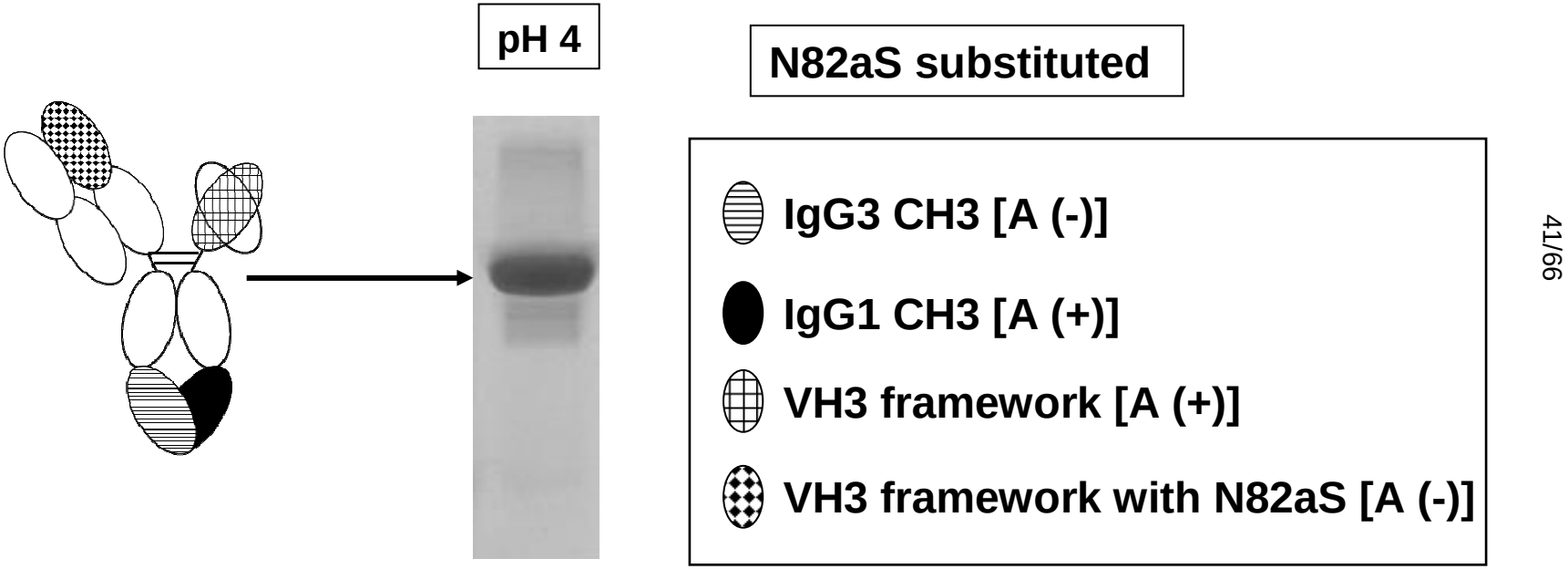

pH 4
N82aS substituted
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
VH3 framework with N82aS [A (-)]

FIG. 15B

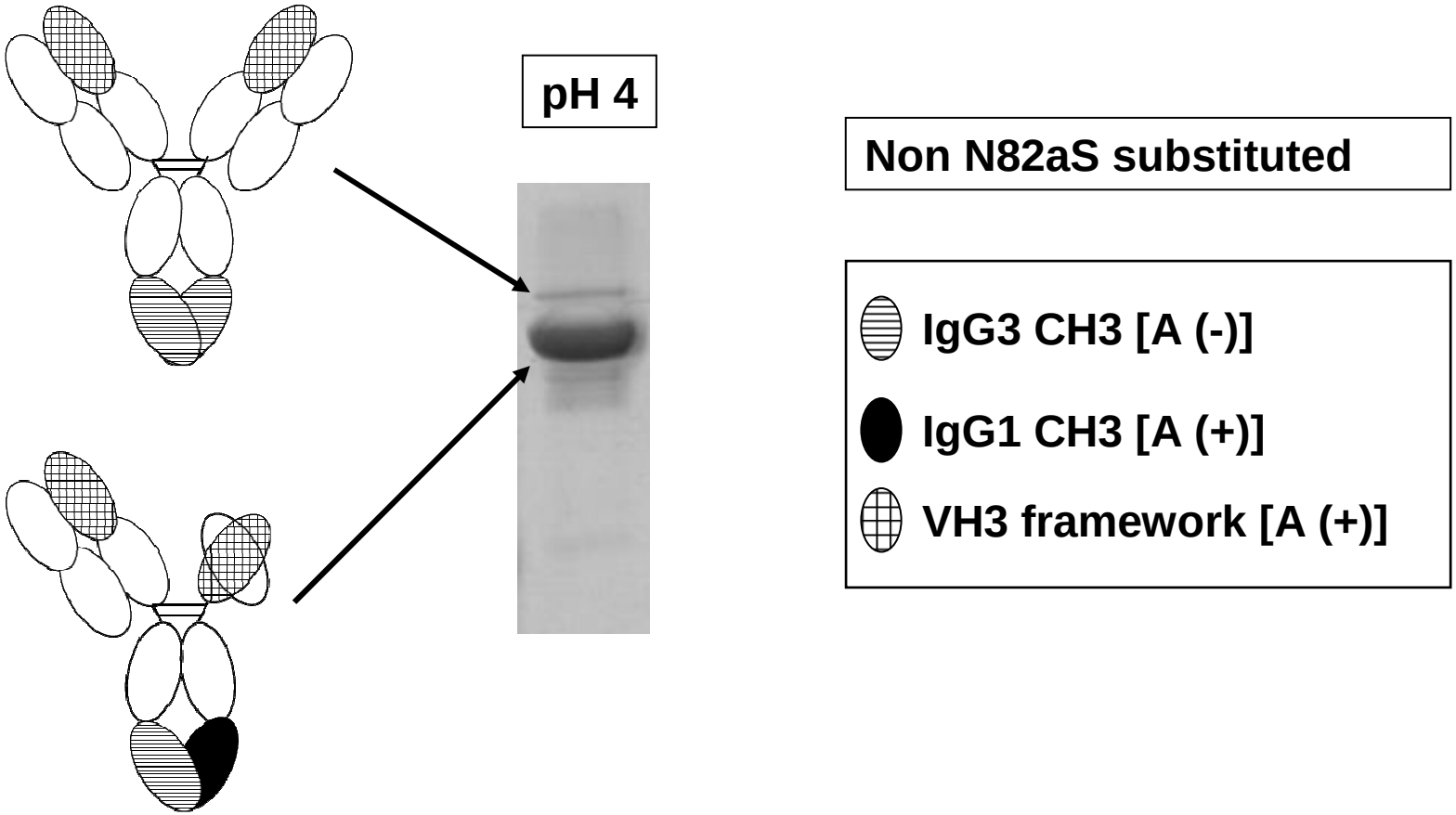
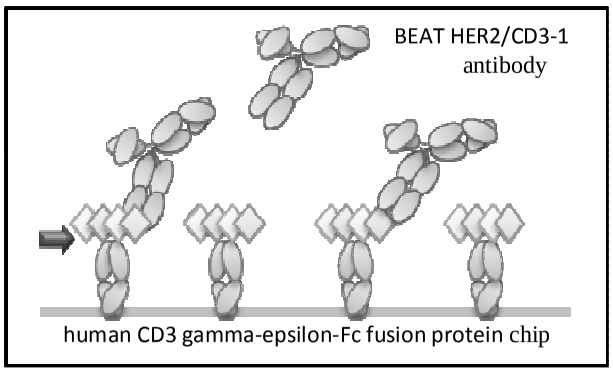
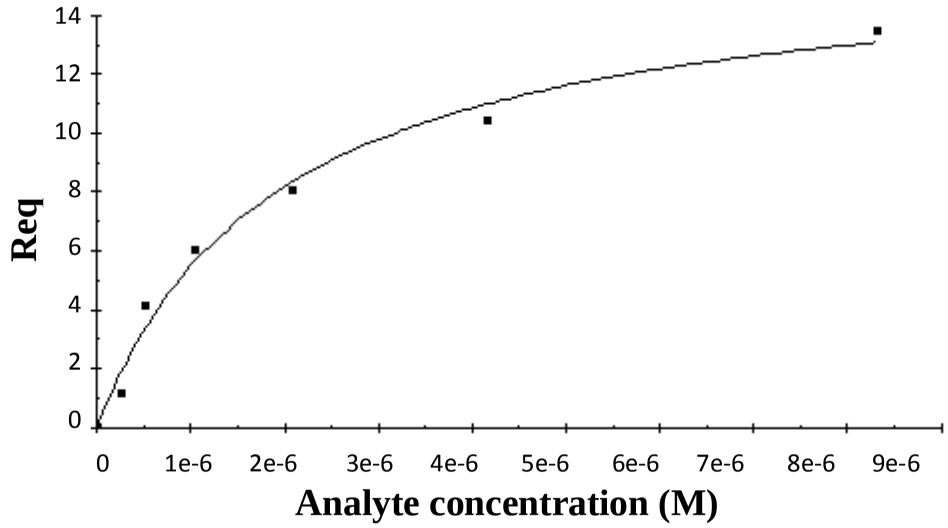

pH 4
Non N82aS substituted
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]

FIG. 16A


BEAT HER2/CD3-1
antibody
human CD3 gamma-epsilon-Fc fusion protein chip


Req
0
2
4
6
8
10
12
14
0
1e-6
2e-6
3e-6
4e-6
5e-6
6e-6
7e-6
8e-6
9e-6
Analyte concentration (M)

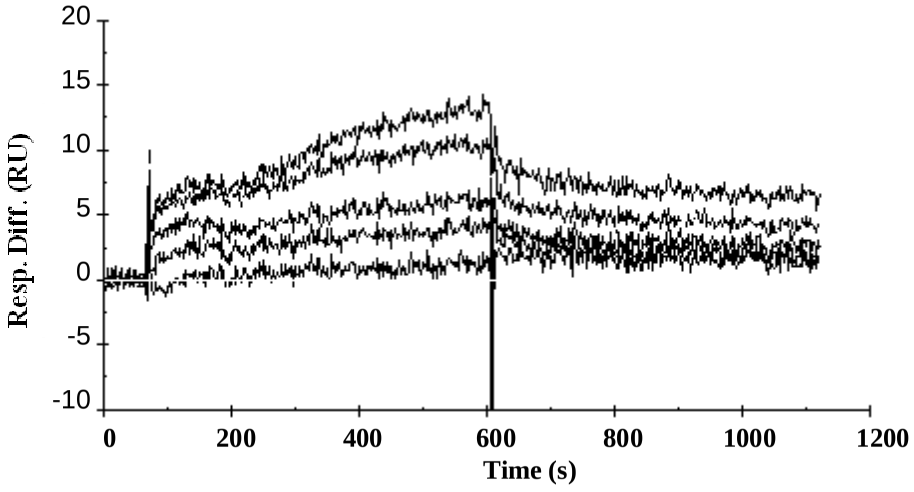

Resp. Diff. (RU)
20
15
10
5
0
-5
-10
0
200
400
600
800
1000
1200
Time (s)

FIG. 16B

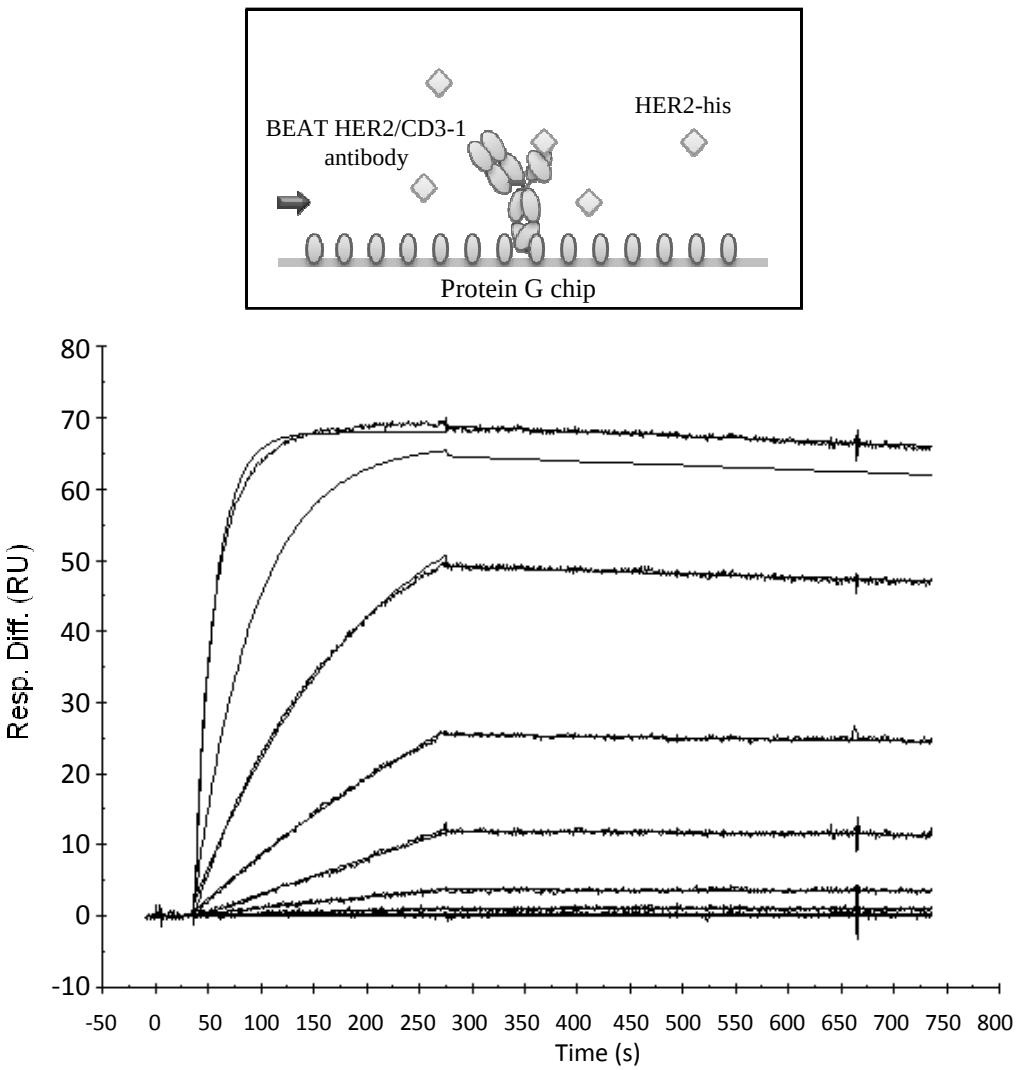

BEAT HER2/CD3-1
antibody
HER2-his
Protein G chip
Resp. Diff. (RU)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-50
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
Time (s)

FIG. 16C

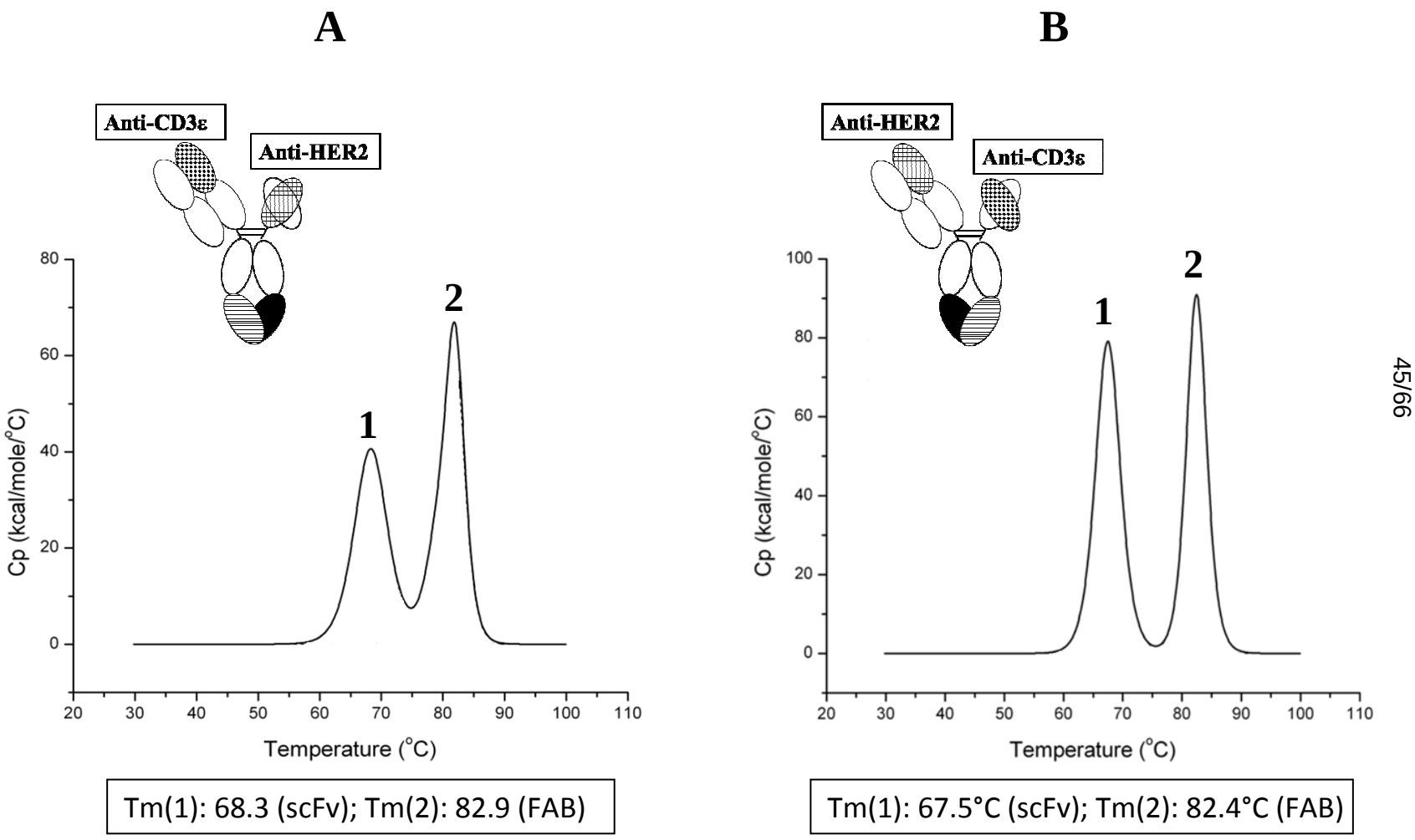

A
Anti-CD3ε
Anti-HER2
1
2
Cp (kcal/mole/°C)
Temperature (°C)
Tm(1): 68.3 (scFv); Tm(2): 82.9 (FAB)
B
Anti-HER2
Anti-CD3ε
1
2
Cp (kcal/mole/°C)
Temperature (°C)
Tm(1): 67.5°C (scFv); Tm(2): 82.4°C (FAB)

FIG. 17A

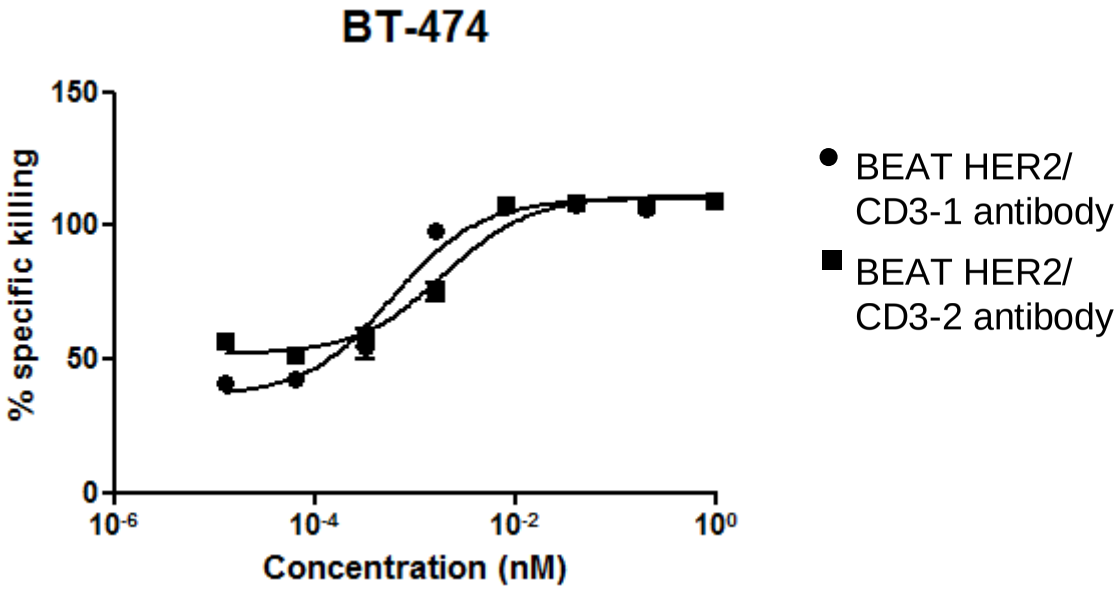


FIG. 17B

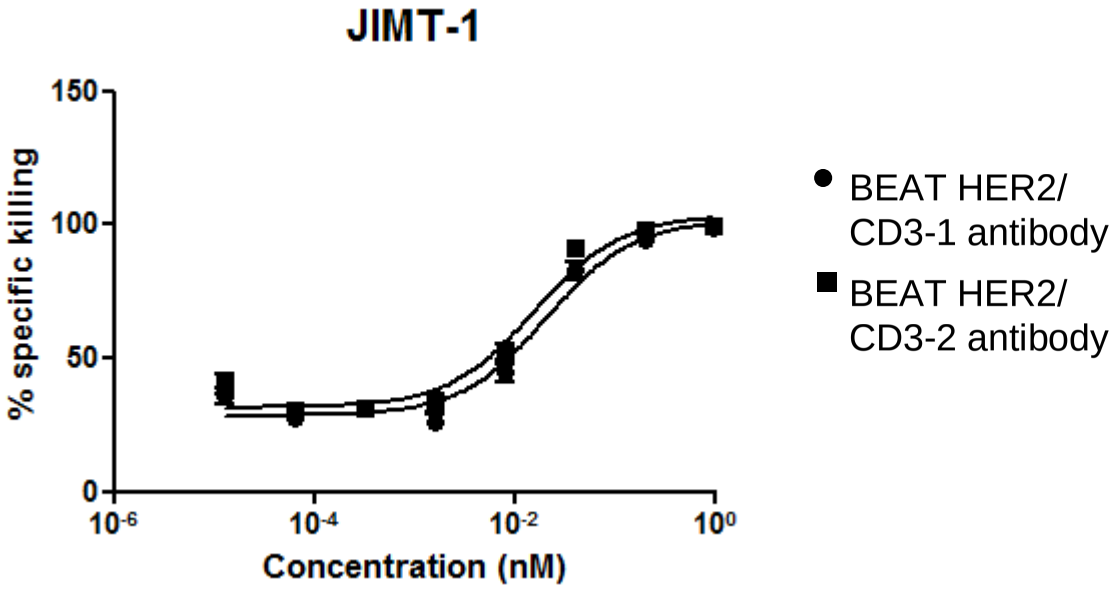


FIG. 17C

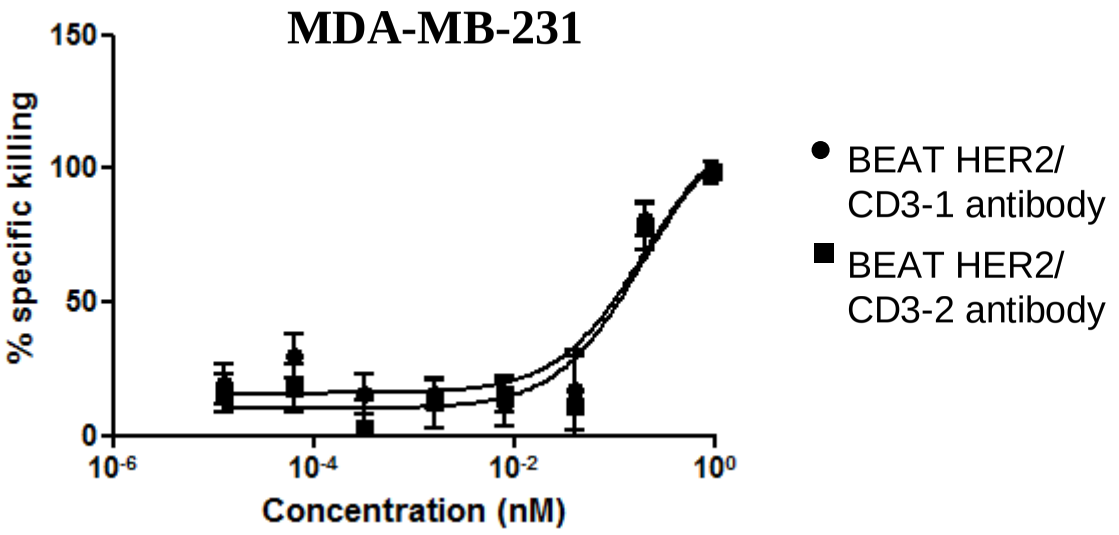


FIG. 17D

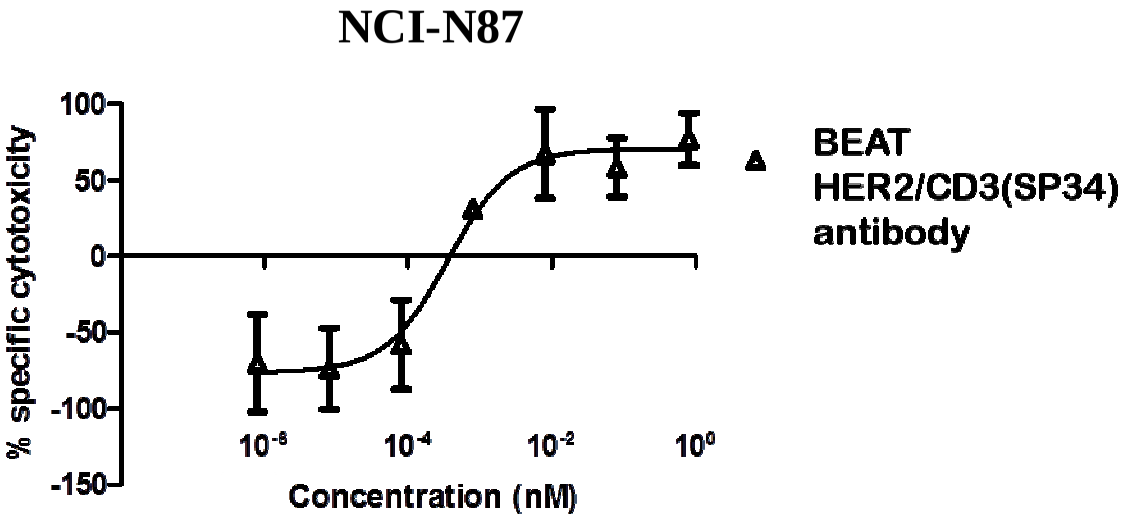


FIG. 17E

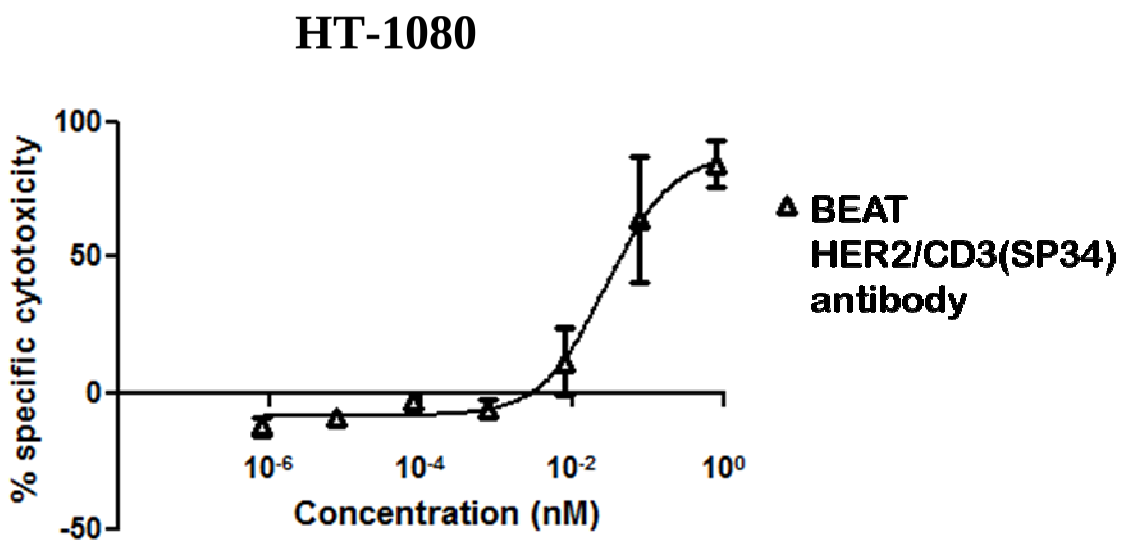


FIG. 17F

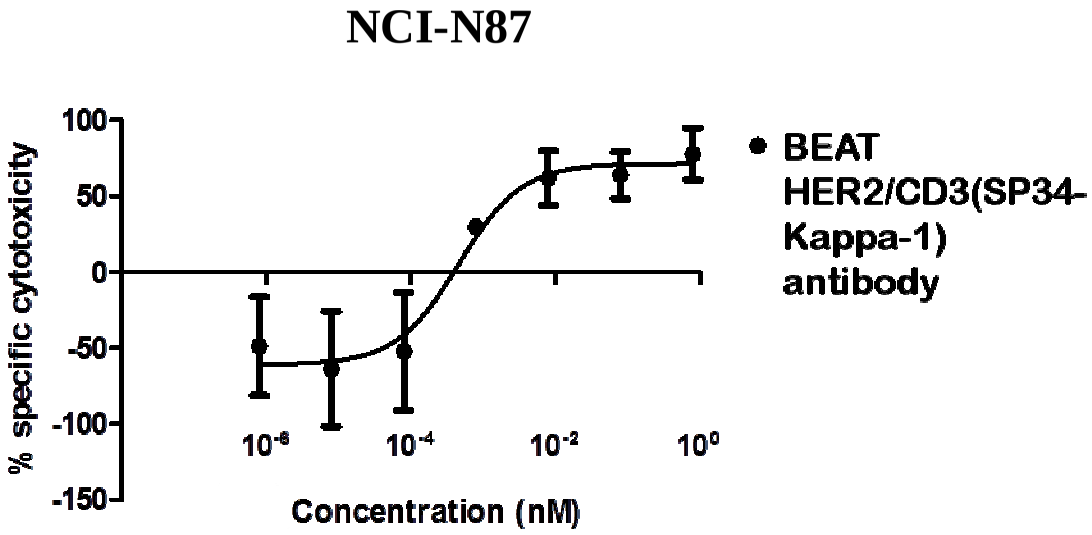


FIG. 17G

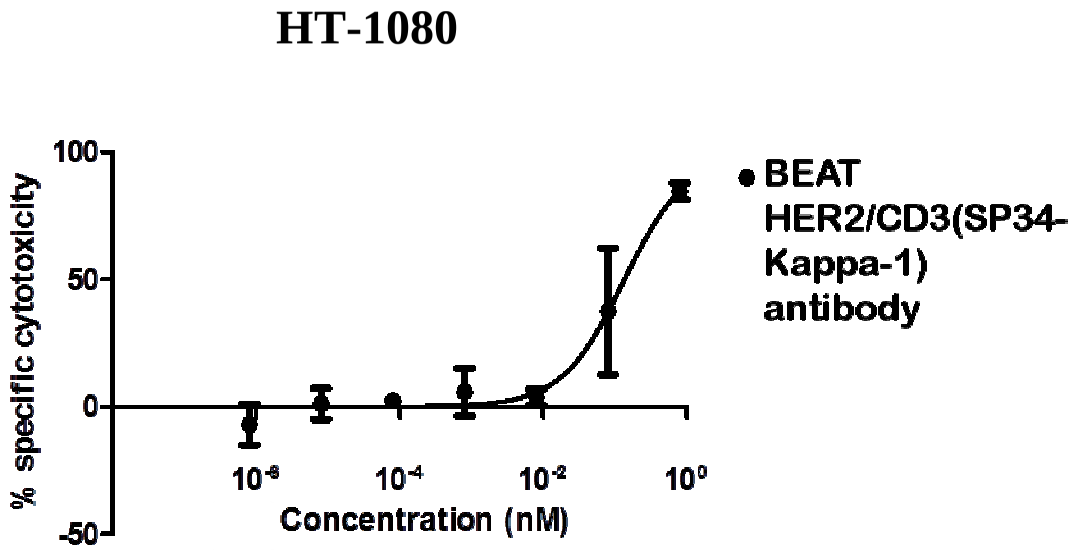


FIG. 18A

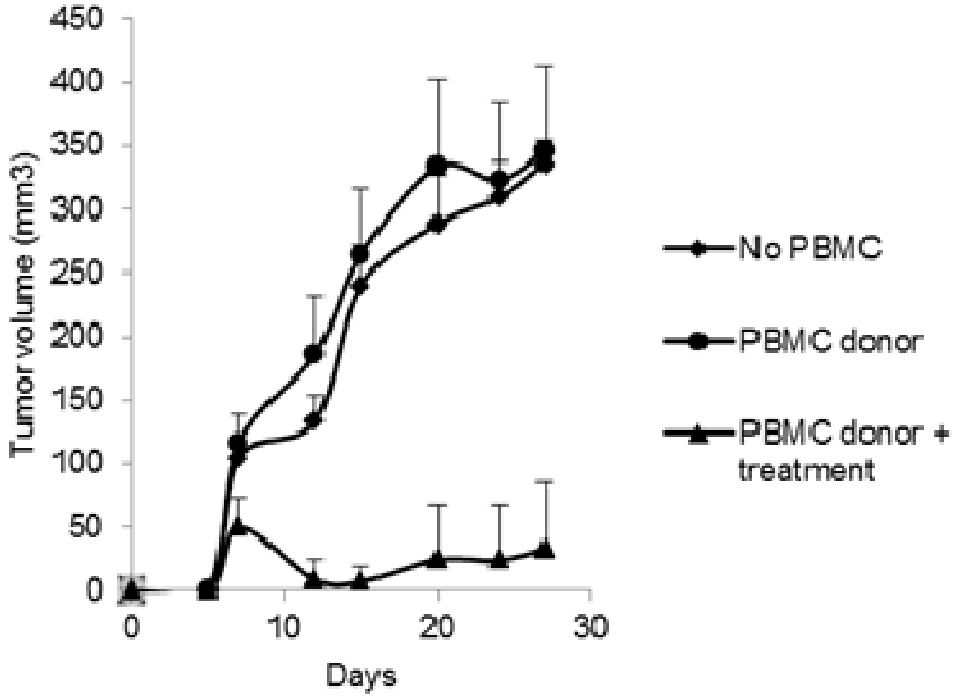


FIG. 18B

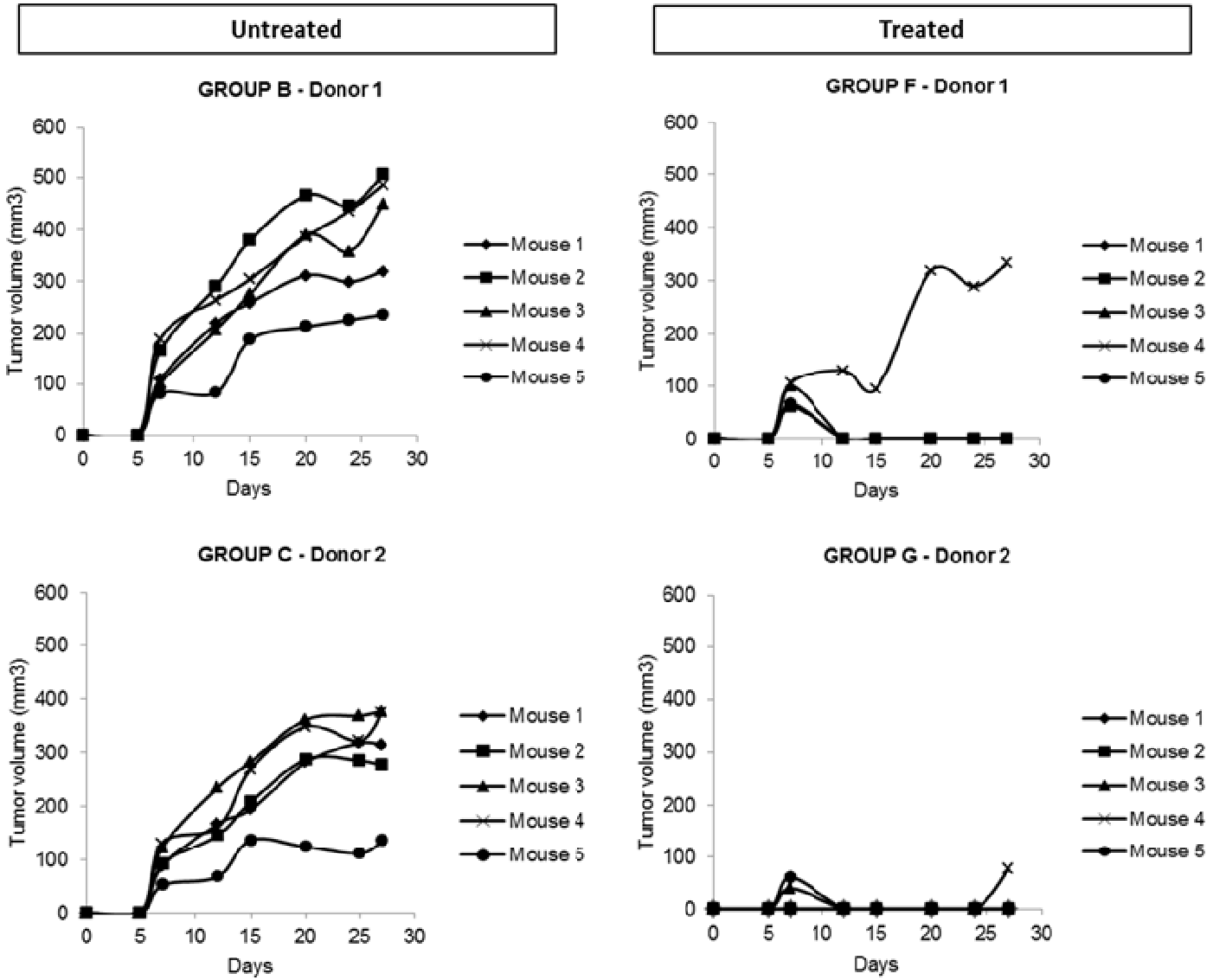

Untreated
Treated
GROUP B - Donor 1
GROUP F - Donor 1
GROUP C - Donor 2
GROUP G - Donor 2
Tumor volume (mm3)
Days
Mouse 1
Mouse 2
Mouse 3
Mouse 4
Mouse 5
0
100
200
300
400
500
600
0
5
10
15
20
25
30

FIG. 18C

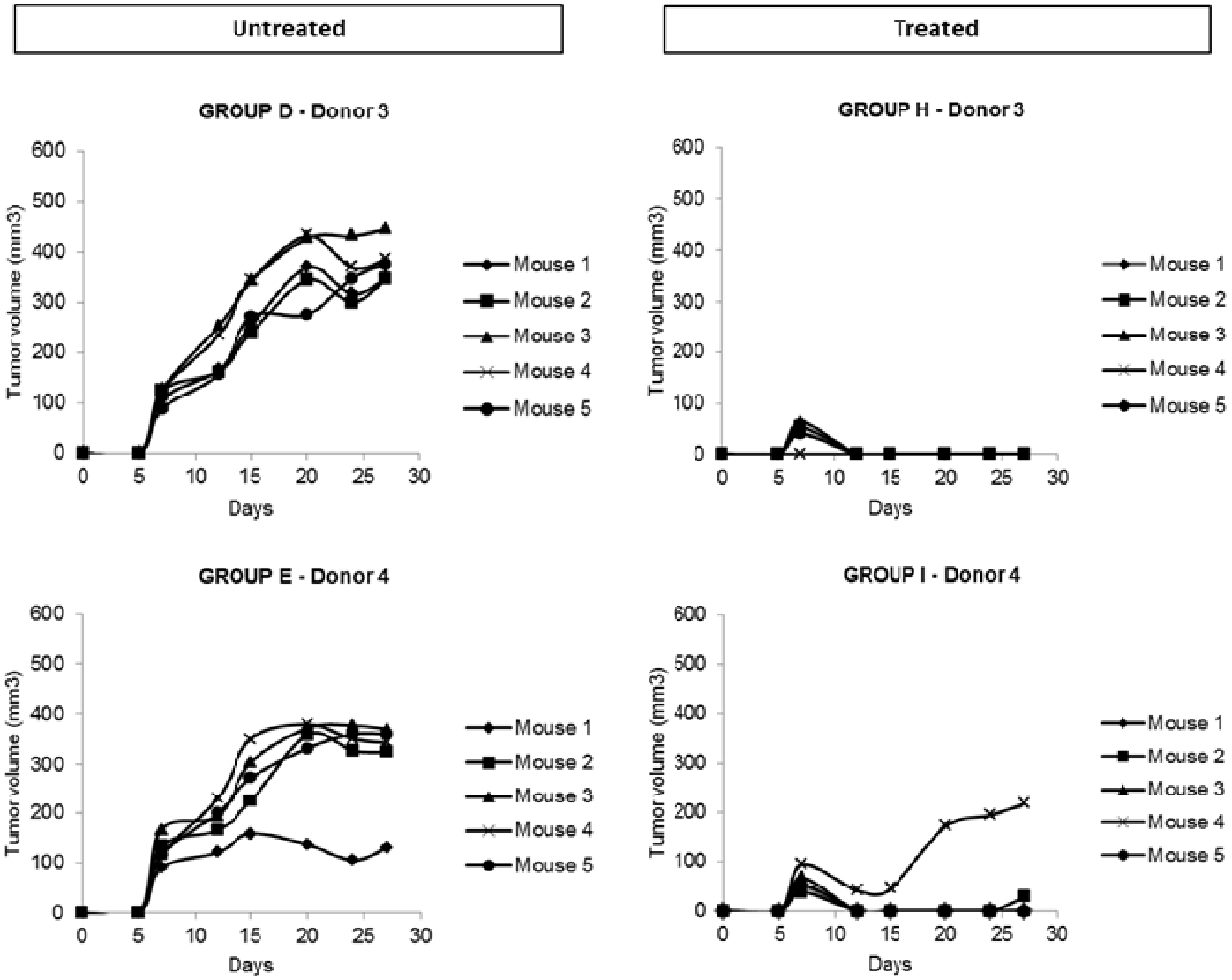

Untreated
Treated
GROUP D - Donor 3
GROUP H - Donor 3
GROUP E - Donor 4
GROUP I - Donor 4
Tumor volume (mm3)
Days
0
100
200
300
400
500
600
0
5
10
15
20
25
30
Mouse 1
Mouse 2
Mouse 3
Mouse 4
Mouse 5

FIG. 19

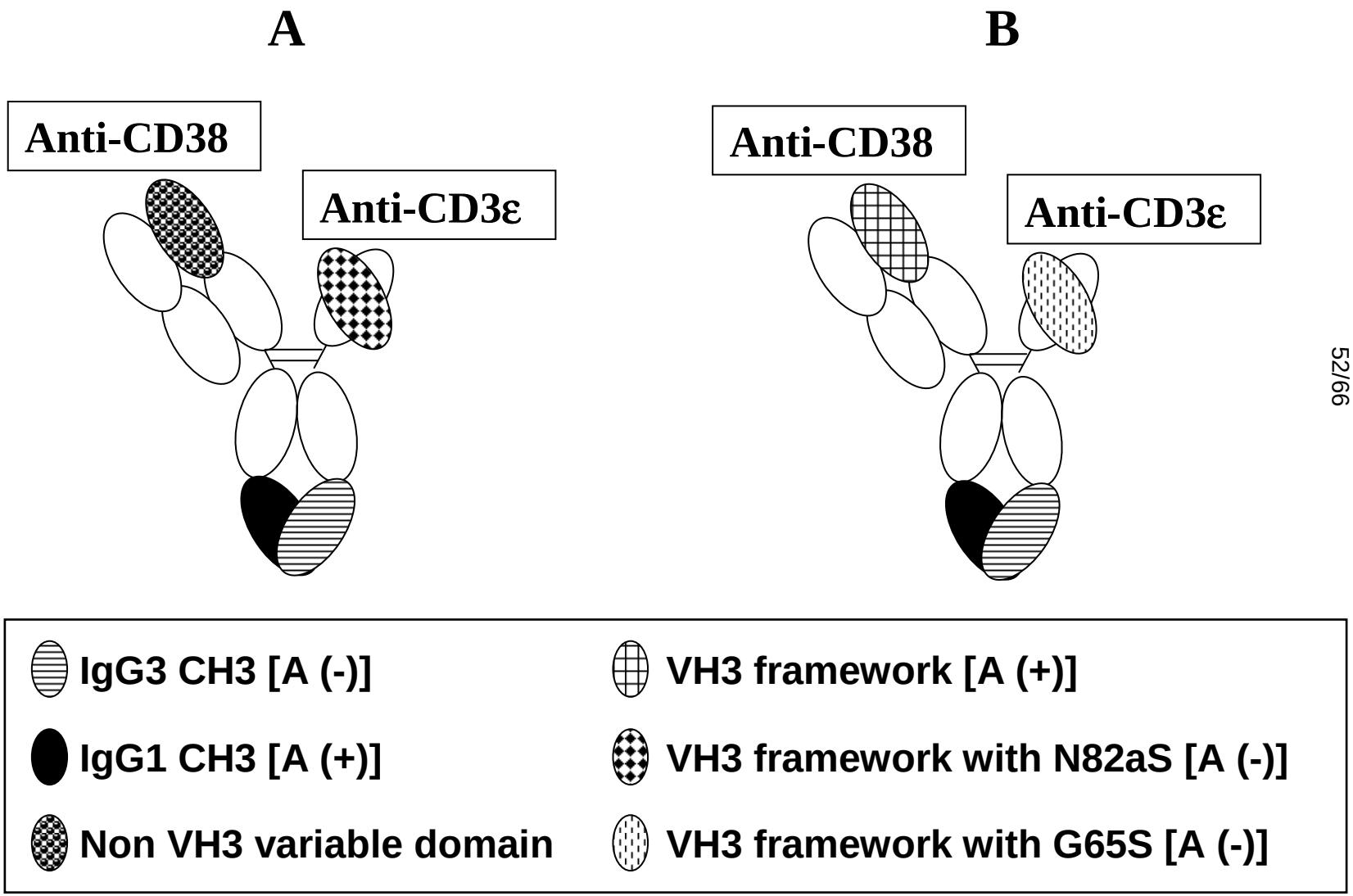

A
Anti-CD38
Anti-CD3ε
B
Anti-CD38
Anti-CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Non VH3 variable domain
VH3 framework [A (+)]
VH3 framework with N82aS [A (-)]
VH3 framework with G65S [A (-)]

FIG. 20A

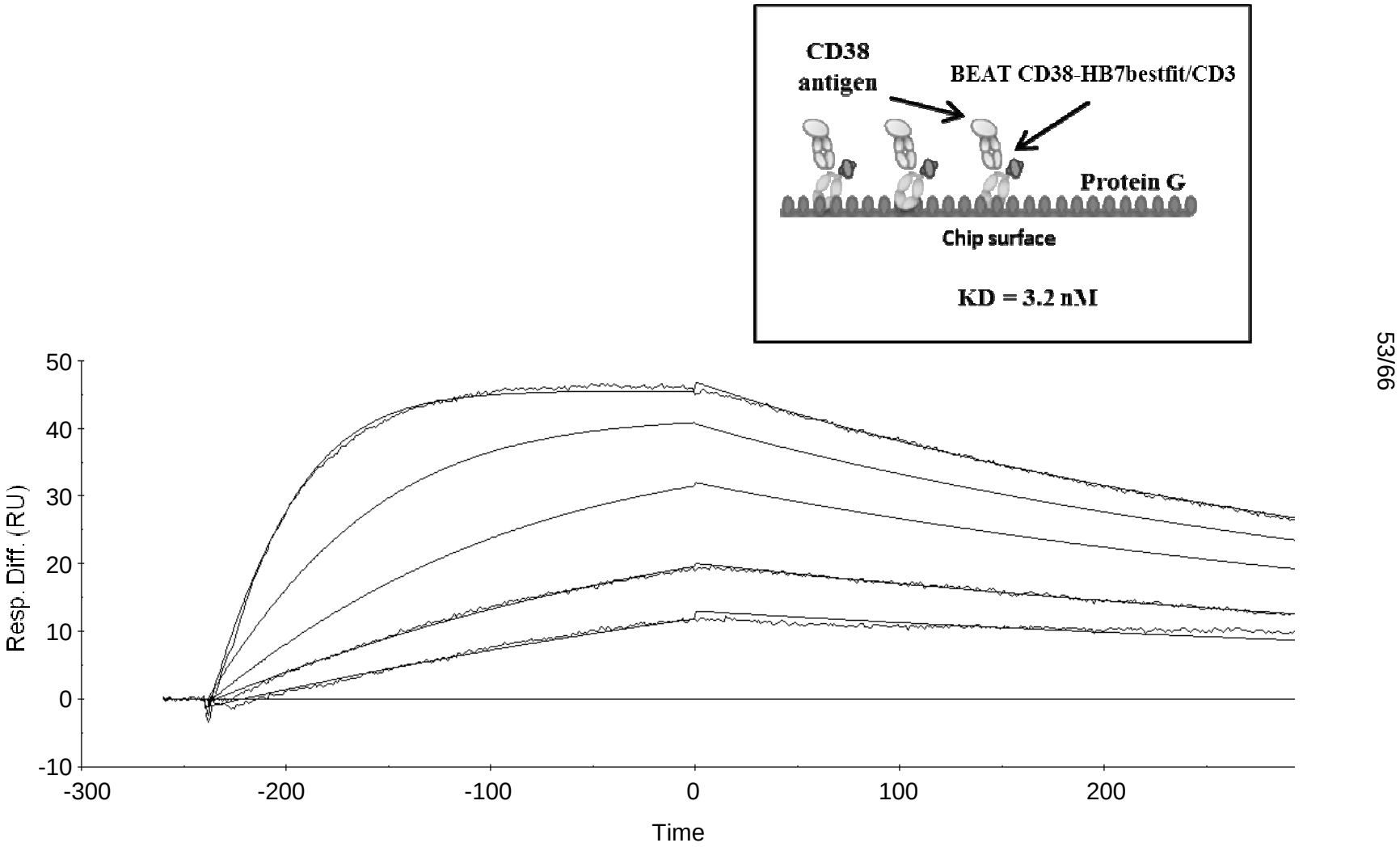
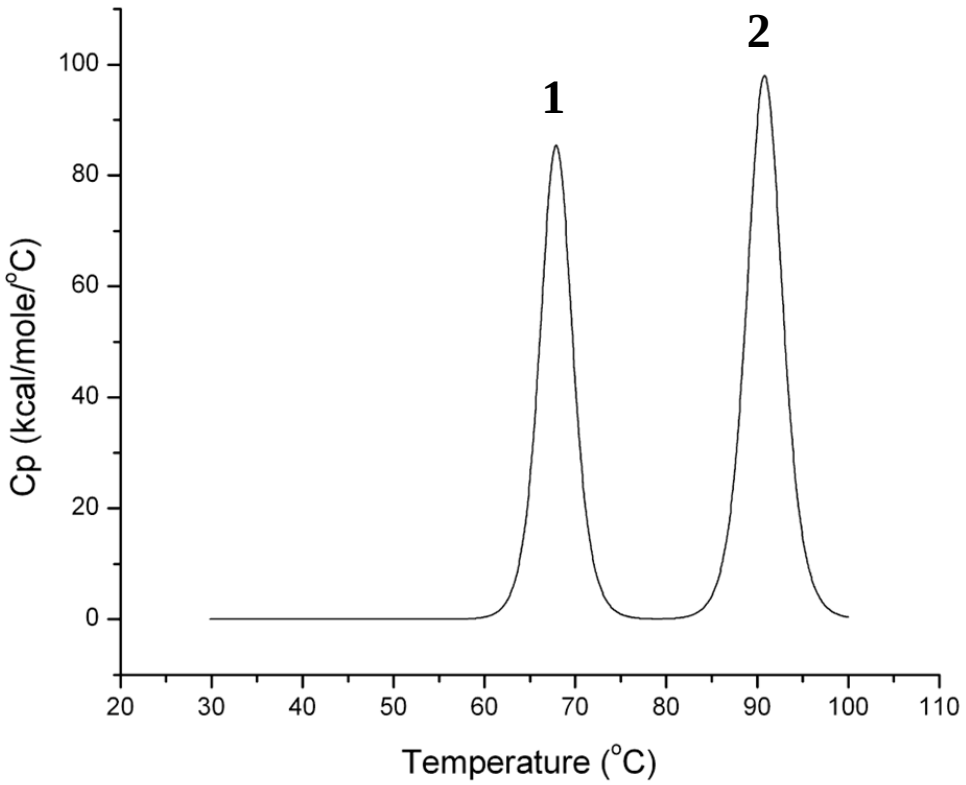

CD38
antigen
BEAT CD38-HB7bestfit/CD3
Protein G
Chip surface
KD = 3.2 nM
Resp. Diff. (RU)
50
40
30
20
10
0
-10
-300
-200
-100
0
100
200
Time

FIG. 20B



Tm(1): 67.9°C (scFv); Tm(2): 90.8°C (FAB)

FIG. 21

RPMI 8226

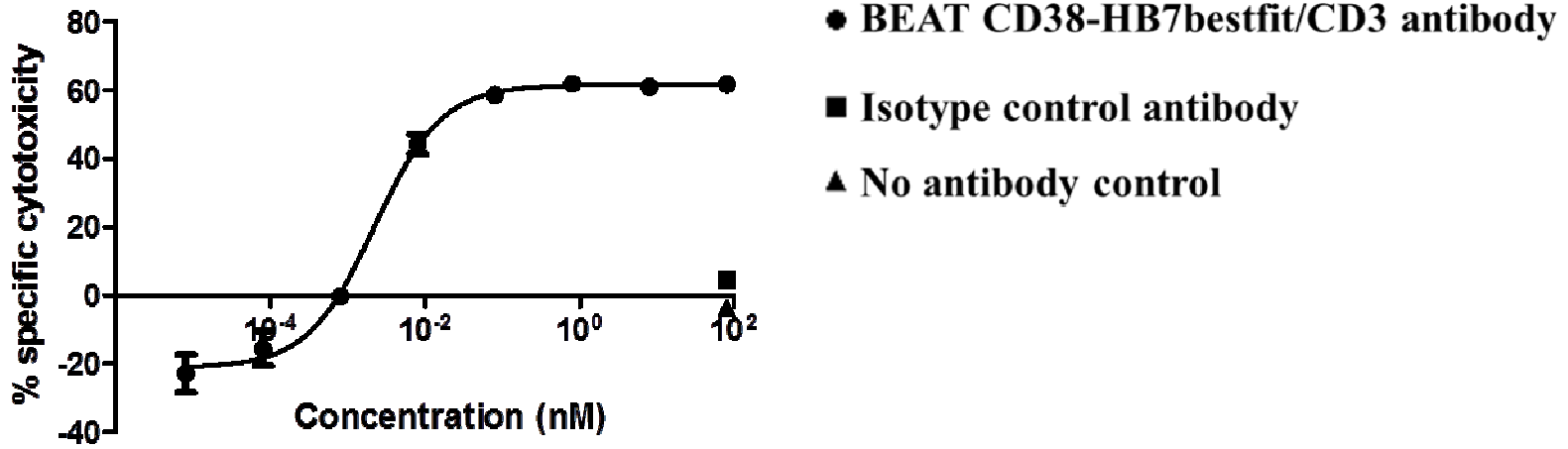


FIG. 22

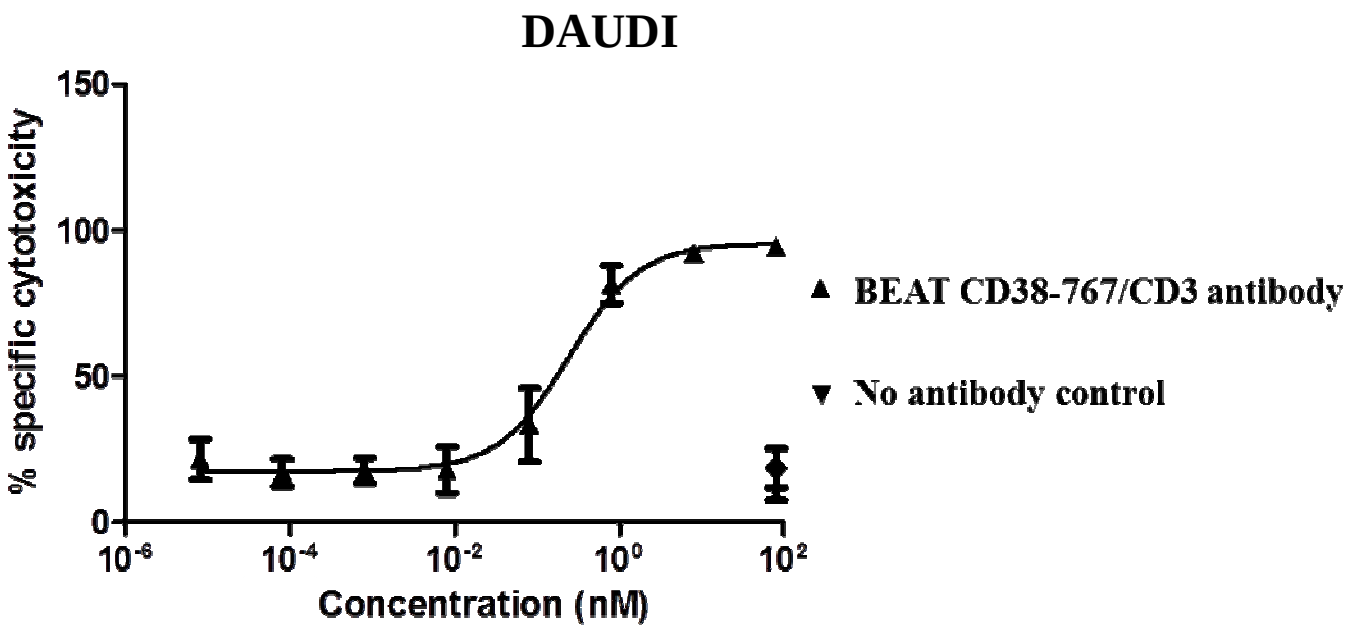
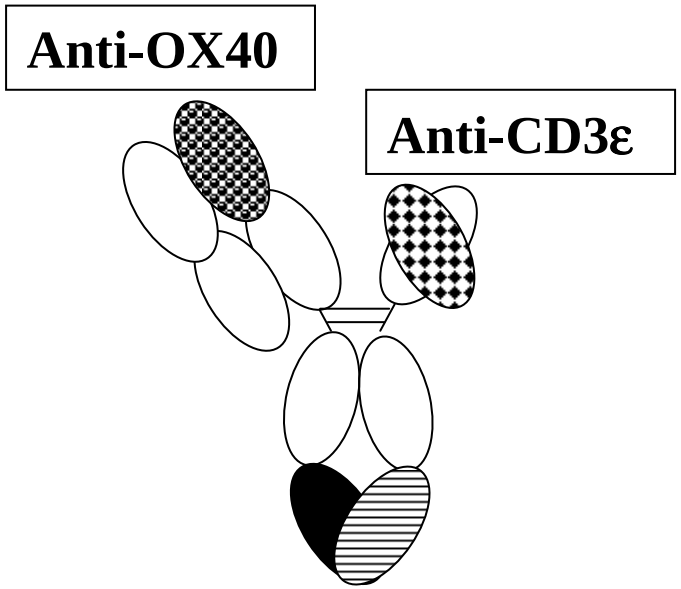

DAUDI
% specific cytotoxicity
150
100
50
0
10-6
10-4
10-2
100
102
Concentration (nM)
BEAT CD38-767/CD3 antibody
No antibody control

FIG. 23



IgG3 CH3 [A (-)]

IgG1 CH3 [A (+)]

VH3 framework with N82aS [A (-)]

Non VH3 variable framework

FIG. 24

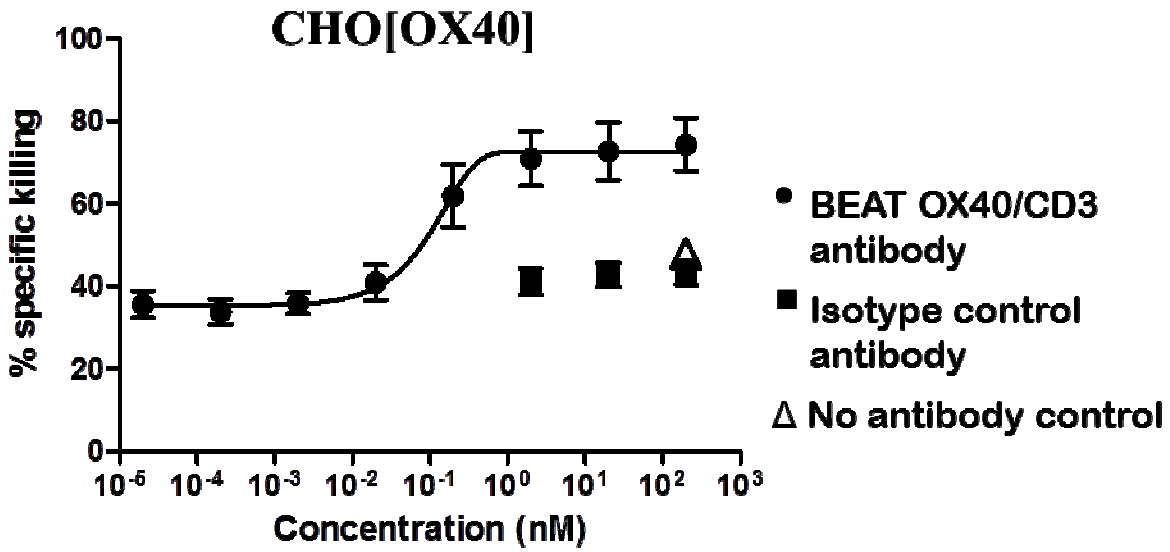

CHO[OX40]
% specific killing
100
80
60
40
20
0
10-6 10-4 10-3 10-2 10-1 100 101 102 103
Concentration (nM)
BEAT OX40/CD3 antibody
Isotype control antibody
Δ No antibody control

FIG. 25

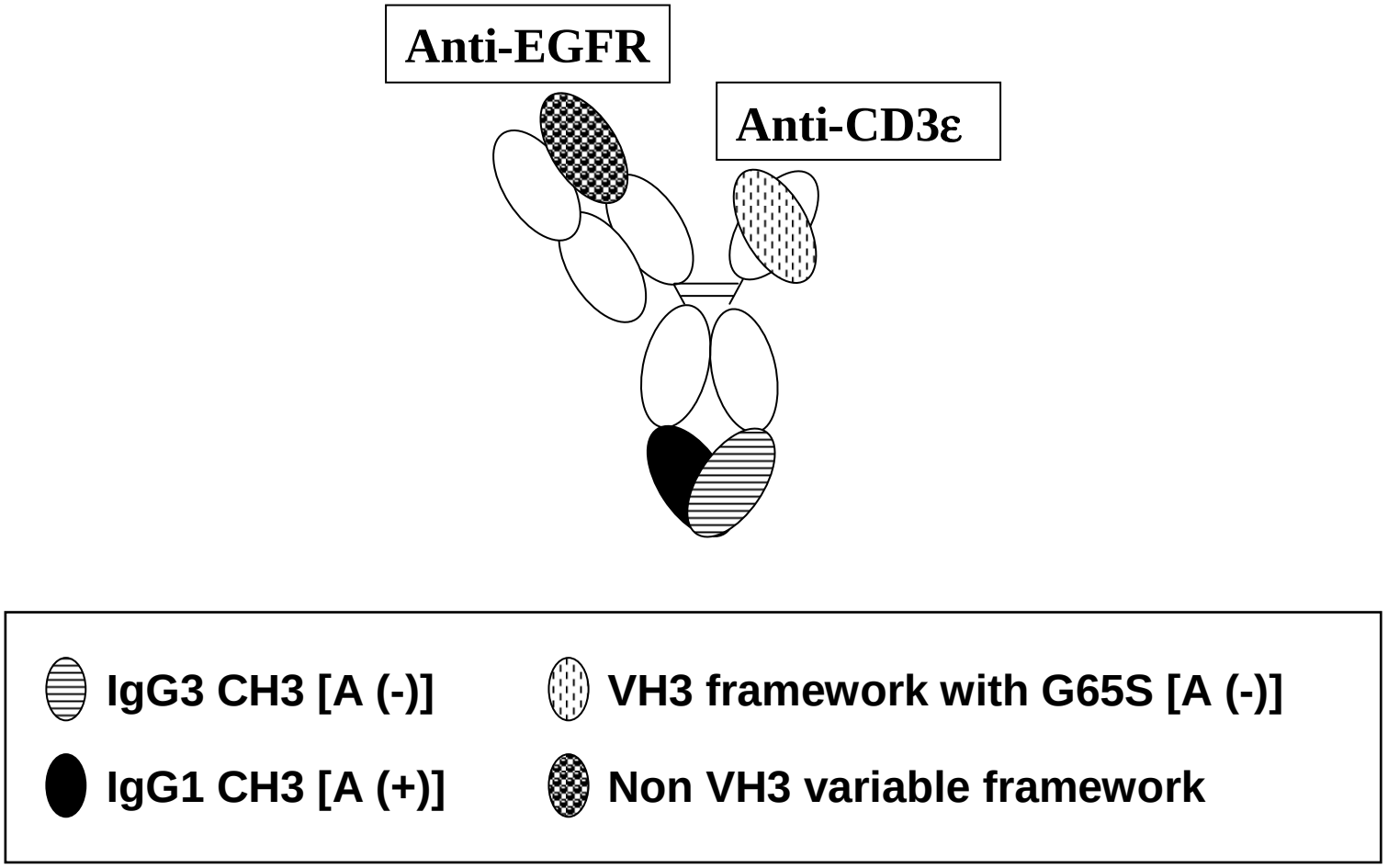

Anti-EGFR
Anti-CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework with G65S [A (-)]
Non VH3 variable framework

FIG. 26

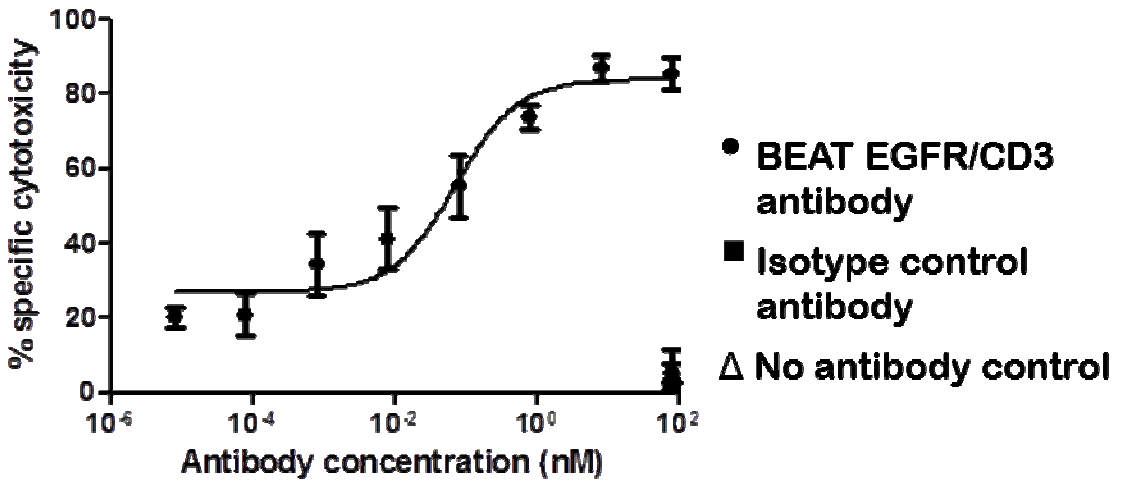

HT-29
% specific cytotoxicity
100
80
60
40
20
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Antibody concentration (nM)
BEAT EGFR/CD3 antibody
Isotype control antibody
Δ No antibody control

FIG. 27

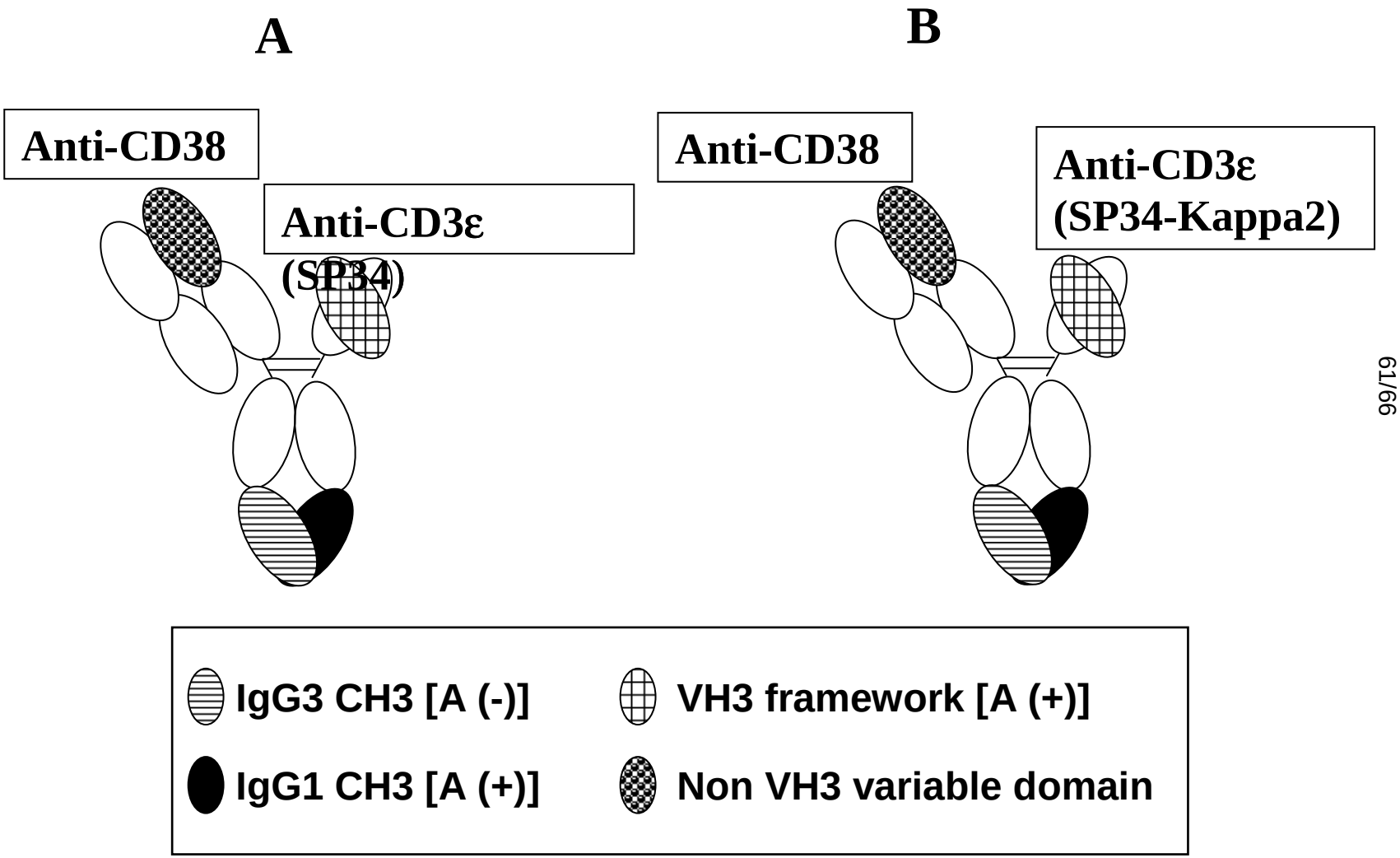

A
Anti-CD38
Anti-CD3ε
(SP34)
B
Anti-CD38
Anti-CD3ε
(SP34-Kappa2)
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
Non VH3 variable domain

FIG. 28

DAUDI

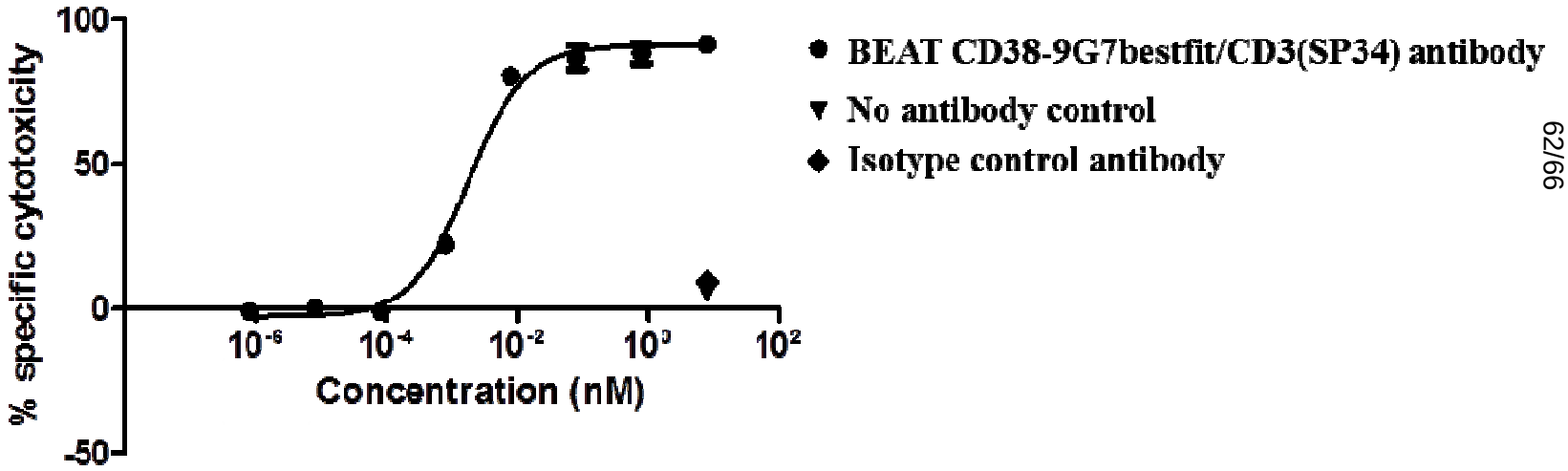

100
50
0
-50
% specific cytotoxicity
10⁻⁶
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
Concentration (nM)
BEAT CD38-9G7bestfit/CD3(SP34) antibody
No antibody control
Isotype control antibody

FIG. 29

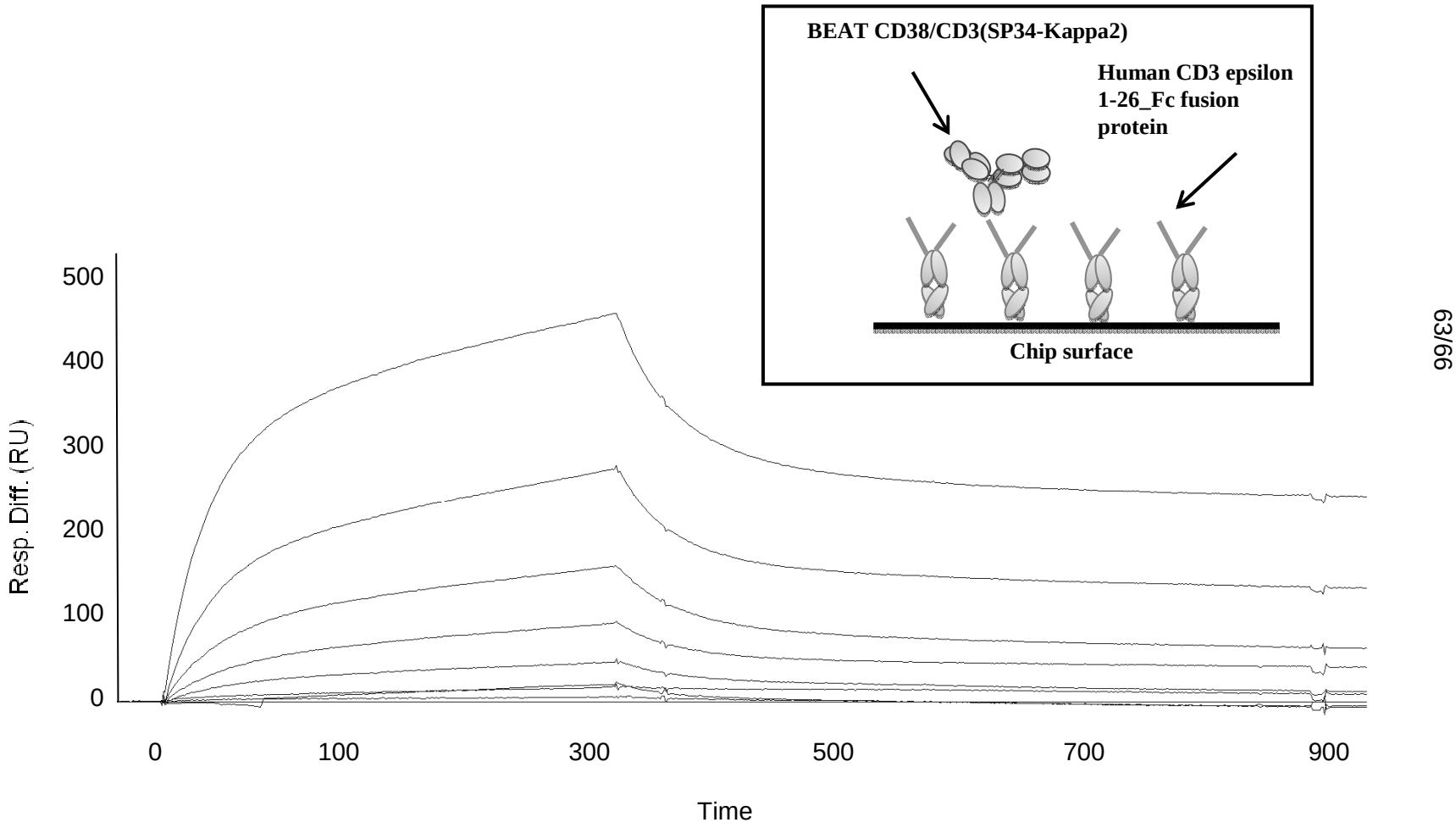

BEAT CD38/CD3(SP34-Kappa2)
Human CD3 epsilon 1-26_Fc fusion protein
Chip surface
Resp. Diff. (RU)
500
400
300
200
100
0
0
100
300
500
700
900
Time

FIG. 30

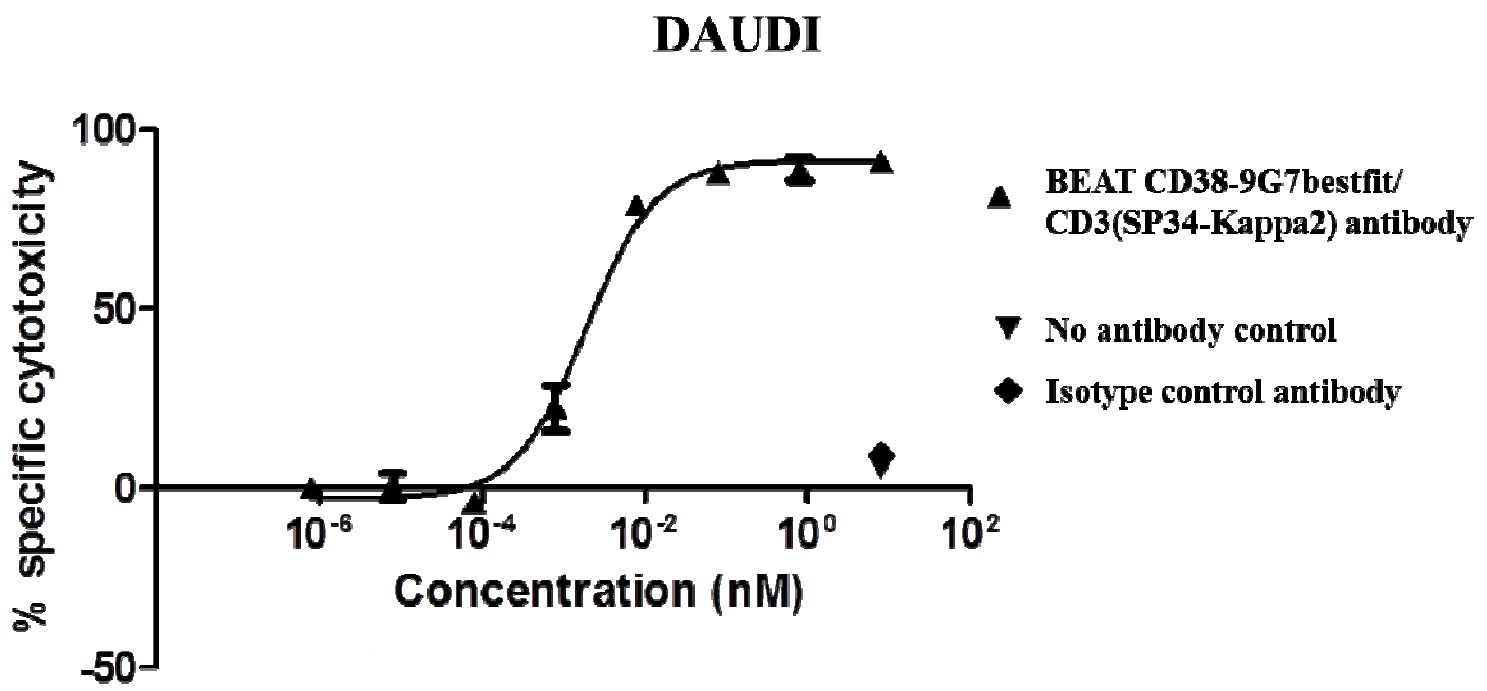

DAUDI
% specific cytotoxicity
100
50
0
-50
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Concentration (nM)
BEAT CD38-9G7bestfit/
CD3(SP34-Kappa2) antibody
No antibody control
Isotype control antibody

FIG. 31

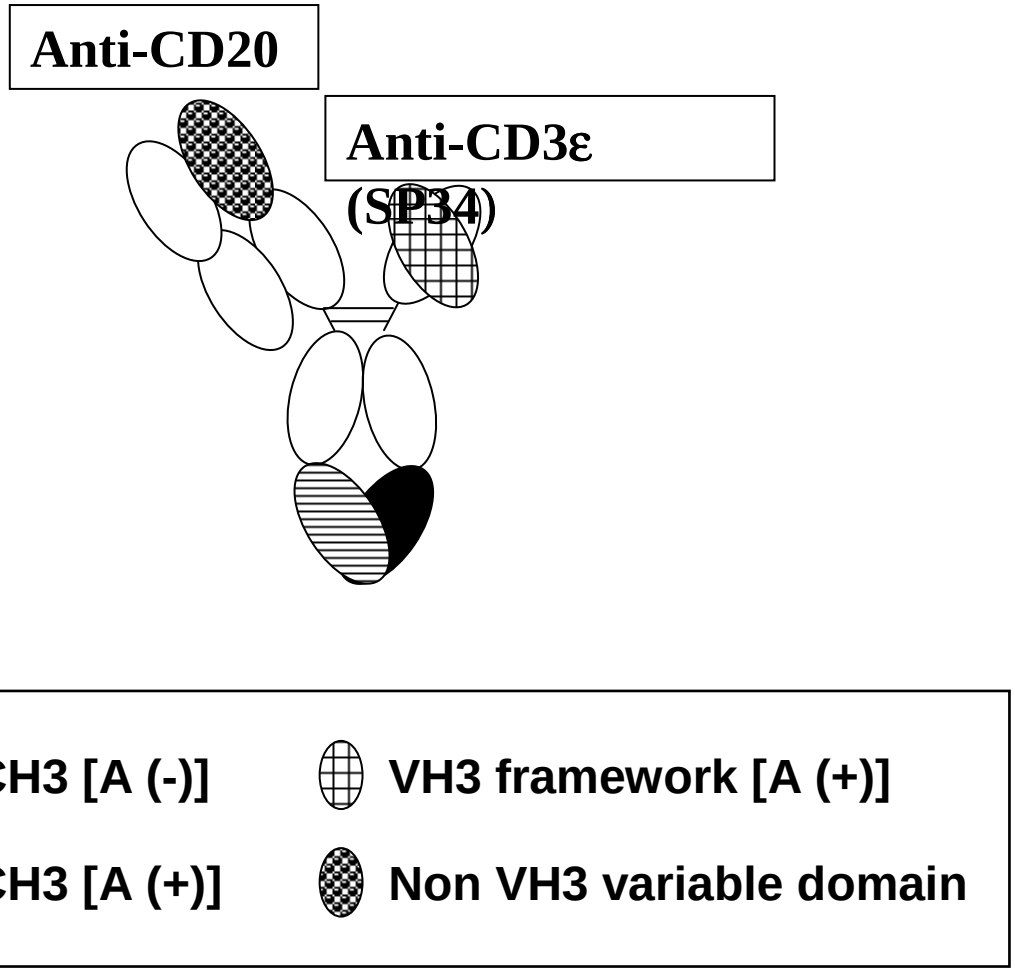
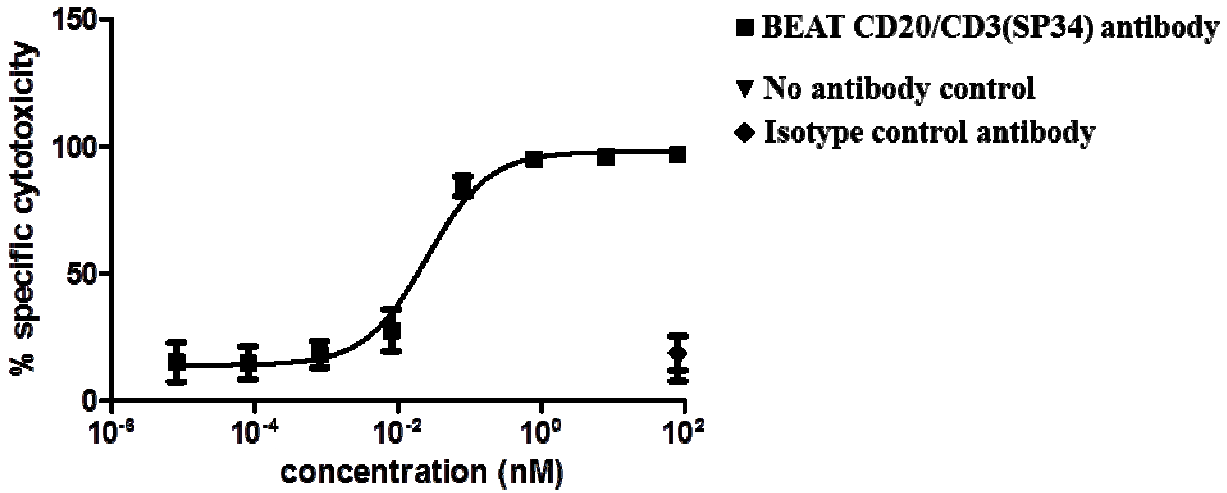

Anti-CD20
Anti-CD3ε
(SP34)
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
VH3 framework [A (+)]
Non VH3 variable domain

FIG. 32

DAUDI


150
100
50
0
% specific cytotoxicity
10-6
10-4
10-2
100
102
concentration (nM)
BEAT CD20/CD3(SP34) antibody
No antibody control
Isotype control antibody

PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inmunoglobulinas heterodiméricas que dirigen un componente del antígeno CD3 humano y un antígeno asociado a una enfermedad y métodos de fabricación de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La muerte redirigida de células T es un modo conveniente de acción en muchas áreas terapéuticas. Se ha demostrado que varios formatos de anticuerpos biespecíficos median la re-dirección de células T, tanto en las investigaciones preclínicas como en las clínicas (May C et al., (2012) Biochem Pharmacol, 84(9): 1105-12; Frankel SR & Baeuerle PA, (2013) Curr Opin Chem Biol, 17(3): 385-92). Todos los anticuerpos biespecíficos de direccionamiento de células T o fragmentos de los mismos están diseñados para tener al menos dos sitios de unión a antígeno, en donde un sitio se une a un antígeno de superficie sobre una célula objetivo y el otro sitio se une a un antígeno de superficie celular T. Entre los antígenos de superficie de células T, la subunidad CD3 épsilon humana del complejo de proteína de TCR ha sido el más específico para redirigir la muerte de células T.

Muchos formatos de anticuerpos biespecíficos se han utilizado para redirigir la destrucción de células T, que incluyen principalmente tándem de fragmentos scFv y formatos basados en diacuerpos solamente con algunos ejemplos de formatos de anticuerpos biespecíficos basados en Fc reportados (Moore PA et al., (2011) Blood, 117(17): 4542-51; May C et al., (2012) supra; Frankel SR & Baeuerle PA, (2013) supra). Los formatos biespecíficos que abarcarán una región Fc humana tendrán semividas más largas de circulación que pueden resultar en una mayor eficacia y/o regímenes de dosificación menos frecuentes. Entre los posibles formatos biespecíficos basados en Fc, un formato preferido para redirigir la muerte de células T es el llamado formato de heterodímero de cadena pesada. Este formato es de particular interés, ya que no permite la agregación de múltiples copias de las moléculas CD3 humanas en la superficie celular T evitando de este modo cualquier inactivación de células T (Klein C et al., (2012) MAbs, 4(6): 653-63).

El primer método descrito para diseñar los heterodímeros de cadena pesada es un método conocido como el método de "botón en el ojal" (Publicación PCT No: WO199627011; Merchant AM et al., (1998) Nat Biotechnol, 16(7): 677-81). Recientemente, un método químico conocido como el método de intercambio de FAB-brazo en donde dos anticuerpos se combinan en un anticuerpo biespecífico a través de la reducción y en retransposición *in vitro* de inmunoglobulinas-medias se ha reportado (Publicación PCT Nos: WO2008119353 (Schuurman J et al.) y WO2013060867 (Gramer M et al.); Labrijn AF et al.,

(2013) Proc Natl Acad Sci USA, 110(13): 5145-50).

Ambos métodos y sus derivados son actualmente insuficientes para producir formatos de anticuerpos biespecíficos basados en Fc en células hospederas de mamífero. Cuando se expresan heterodímeros de cadena pesada "botón en el ojal" en hospederos de células de mamíferos, la recuperación del anticuerpo biespecífico se ve afectada por la presencia de homodímeros (Jackman J et al., (2010) J Biol Chem, 285(27): 20850-9; Klein C et al., supra). El método de intercambio de FAB-brazo y derivados del mismo sufre del mismo inconveniente con el problema añadido de tener primero que producir los dos anticuerpos "monoespecíficos" separados.

En el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que redirigen la muerte de células T a través del acoplamiento de una subunidad CD3, es esencial que no estén presentes homodímeros específicos para la subunidad CD3 en el producto final farmacológico. En el caso de direccionamiento de la subunidad épsilon CD3, trazas de especies de anticuerpos CD3 épsilon anti-humanos (monoespecífico y bivalente para el antígeno épsilon CD3 humano) puede desencadenar la activación de células T transitoria y liberar citoquinas antes de que lleve a la apoptosis de células T interfiriendo de este modo con el objetivo de una activación de células T controlada y específica. La producción de anticuerpos biespecíficos basados en Fc estables y seguros que redirigen eficientemente la eliminación de células T sigue siendo un desafío para la industria farmacéutica con respecto a la pureza y los rendimientos.

Por consiguiente sigue existiendo una necesidad de una tecnología para producir de manera eficiente heterodímeros anti-humanos de cadena pesada basados en CD3 libres de homodímeros anti-humanos CD3 en donde el producto de anticuerpo biespecífico secretado se aísla fácilmente a partir del sobrenadante de cultivo celular de una línea de célula hospedera de mamífero recombinante.

Las técnicas para purificar los heterodímeros de cadena pesada sobre homodímeros basados en una afinidad diferencial para un reactivo se han descrito. El primer ejemplo de la técnica conocida de purificación de afinidad diferencial implicaba el uso de dos cadenas pesadas diferentes a partir de dos especies diferentes de animales, en donde uno de los cuales no se une al reactivo de afinidad proteína A (Lindhofer H et al., (1995) J Immunol, 155(1): 219-225). Los mismos autores también describen el uso de dos cadenas pesadas diferentes procedentes de dos isotipos diferentes de inmunoglobulina humana (IGHG1 e IGHG3), uno de los cuales no une el reactivo de afinidad proteína A (IGHG3; véase US6,551,592 Lindhofer H et al.). Más recientemente, una variación de esta técnica se informó por Davis S et al. (Publicación PCT No: WO2010151792) e hizo uso de las dos sustituciones de aminoácidos H435R y Y436F descritos por Jendeberg (1997) (Jendeberg L. et al. (1997) J Immunol Methods, 201(1): 25-34) para suprimir la afinidad por el reactivo proteína A en una de las cadenas pesadas del heterodímero.

La técnica de purificación de afinidad de proteína A diferencial conocida de la presente invención corresponde a una técnica en donde las tres especies, es decir, las dos especies homodiméricas y el heterodímero de interés difieren en su número total de sitios de

unión de proteína A por al menos un sitio y en donde una de las dos especies homodiméricas no tiene un sitio de unión de la proteína A y por tanto, no une la proteína A (como se muestra en la figura 1).

La estabilidad del fármaco es un aspecto importante del desarrollo farmacéutico exitoso e inmunoglobulinas basadas en VH3 o sus fragmentos son de gran importancia para la industria farmacéutica biológica. Los anticuerpos terapéuticos basados en la subclase VH3 han sido ampliamente desarrollados ya que estos cuadros unen la proteína A y facilitan la prueba de fragmentos de anticuerpos antes de su formateado en inmunoglobulinas; por ejemplo, muchas genotecas de presentación de fagos de anticuerpos sintéticos utilizadas para el descubrimiento de anticuerpo se basan en la subclase VH3. Además los anticuerpos basados en VH3 con frecuencia son seleccionados por su buena expresión y la estabilidad de las otras subclases de dominios variables de cadena pesada conocidas.

Aunque un dominio VH3 tiene sólo un sitio de unión de la proteína A con una afinidad más débil en comparación con una región Fc que tiene dos sitios con una afinidad más fuerte (Roben PW et al., (1995) J Immunol, 154(12): 6437-45), hay suficiente afinidad para interferir con las técnicas de purificación de afinidad de proteína A diferencial conocidas. Cuando se trata de la purificación de heterodímeros de cadenas pesadas en donde la cadena pesada diseñada en su región Fc para no tener ninguna unión de la proteína A abarcando un sitio de unión de antígeno basado en VH3, a continuación, la unión de proteína A se restaura a través del dominio VH3 y la tecnología preferida descrita en la figura 1 y superior ya no es útil (figura 2A). En este caso, la anulación de la unión de proteína A en el sitio de unión de antígeno basado en VH3 ofrece una solución sencilla y directa y permite mantener la arquitectura inicial del heterodímero deseado (figura 2B). Alternativamente, el heterodímero de cadena pesada puede ser rediseñado para tener el sitio de unión al antígeno basado en VH3 ubicado en la cadena pesada que une la proteína A en su región Fc (figura 2C; se observa que un dominio VH3 tiene una afinidad más débil para la proteína A en comparación con un monómero de Fc por tanto el heterodímero de interés todavía se eluye a un valor de pH separado de las otras especies homodiméricas, típicamente a un pH de 4, mientras que las especies homodiméricas que unen la proteína A ahora abarcan dos sitios de unión de la proteína A adicional y eluye a un valor de pH ≤ 3).

Más importante, cuando se trata de la purificación de heterodímeros de cadenas pesadas, en donde ambas cadenas pesadas comprenden un sitio de unión de antígeno basado en VH3, entonces la estrategia de reubicación descrita anteriormente puede ser sólo parcialmente útil (figura 2D y la figura 15B). La purificación diferencial basada en proteínas A sólo se permite cuando la unión de la proteína A en al menos uno (figura 2E) o ambos (figura 2F) sitios de unión de antígeno basados en VH3 se suprimen.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de abrogar la unión de la proteína A dentro de los dominios VH3 al llevar a cabo la producción de heterodímeros de cadenas pesadas que abarcan esta subclase dominio variable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos anticuerpos biespecíficos CD3 anti-humanos, que comprenden un segundo brazo de unión que puede reconocer y unirse a un antígeno asociado a una enfermedad.

En el contexto de la presente invención un antígeno asociado a una enfermedad significa cualquier antígeno o epítope asociado a un estado patológico tal como un marcador oncogénico o un marcador de alguna otra disfunción metabólica o inmunológica. Además, un marcador de la enfermedad también se refiere a una enfermedad infecciosa tal como un virus o una bacteria patógena.

De acuerdo con la presente invención los dos brazos de unión del anticuerpo biespecífico CD3 anti-humano comprenden cada uno una región constante de inmunoglobulina y en donde el primer brazo o polipéptido se une a la proteína A y el segundo brazo o el polipéptido no se une a la proteína A.

Según la presente invención, la unión del primer polipéptido a la proteína A y la falta de unión del segundo polipéptido a la proteína A, no pretende significar que el segundo polipéptido puede no tener algo de unión residual a la proteína A y en su lugar pretende significar que el segundo polipéptido se une menos bien a la proteína A en comparación con el primer brazo.

Según la presente invención, el primer y segundo polipéptidos de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con una región CH3 modificada que tiene una interfaz de proteína-proteína que favorece la formación de heterodímero sobre la formación de homodímero. En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, en donde el primer y segundo polipéptidos comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada del grupo que consiste en: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®), y en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consiste en: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®).

Preferentemente en donde la interfaz proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 84.4 y al menos una sustitución adicional en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®).

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, en donde el primer y segundo polipéptidos comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-

proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 88 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86 y 90 (numeración IMGT®), y en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 85.1 y/o 86 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 88 y 90 (numeración IMGT®).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la región de unión del epítope del primer polipéptido une el complejo de proteínas CD3 y la región de unión del epítope del segundo polipéptido une un antígeno asociado con una enfermedad o en donde la región de unión de epítope del primer polipéptido une un antígeno asociado a una enfermedad y la región de unión del epítope del segundo polipéptido une el complejo de proteína CD3; y

en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 196, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 197, una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de: SEQ ID NO: 199; o

en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de: SEQ ID NO: 205; o

en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 353, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 354, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 355, una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357.

El uso de estos nuevos anticuerpos biespecíficos CD3 anti-humanos no se limita a, pero incluye tratamientos de varios cánceres humanos y enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La destrucción específica de las células cancerosas a través de células y tejidos sanos representa un objetivo principal en oncología. Los agentes terapéuticos que podrían redirigir de forma segura la eliminación de células T contra antígenos de superficie

celular asociados a tumores pueden ofrecer una mejor eficacia clínica. Las áreas conocidas de las necesidades no satisfechas clínicas en oncología incluyen, pero no se limitan a cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, linfomas y mieloma múltiple.

La eliminación de las células T causantes de la enfermedad podrían ser más beneficiosa que la inhibición de la diferenciación de células T en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes.

Un conjunto preferido de antígenos asociados con una enfermedad provienen de los productos génicos CD33, TROP2, CD105, GD2, GD3, CEA, VEGFR1, VEGFR2, NCAM, CD133, CD123, ADAM17, MCSP, PSCA, FOLR1, CD19, CD20, CD38, EpCAM, HER2, EGFR, PSMA, IgE, Integrina a4b1, CCR5, LewisY, FAP, MUC-1, Wue-1, MSP, EGFRvIII, glicoproteína P, AFP, ALK, proteínas BAGE, CD30, CD40, CTLA4, ErbB3, ErbB4, Mesotelina, OX40, CA125, CAIX , CD66e, cMet, EphA2, HGF/SF , MUC1 , Fosfatidilserina, TAG-72 , TPBG, β-catenina, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, caspasa-8, CDK4, Ciclina-B1, CYP1B1, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE-1, GAGE-2, GloboH, glipicano-3, GM3, gp100, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE1, MAGE2, MAGE3, MAGE4, MAGE6, MAGE12, MART-1, ML-IAP, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR-85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3 PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, proteínas RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, survivina, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TRP-1, TRP-2, tirosinasa, uroplakin-3.

Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de acuerdo con la invención, en donde la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a la enfermedad comprende secuencias de aminoácidos de cadena pesada de CDR1, CDR2 y CDR3 y secuencias de aminoácidos de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, seleccionadas del grupo que consiste en:

i) SEQ ID NOs: 206 – 211;
ii) SEQ ID NOs: 212 – 217;
iii) SEQ ID NOs: 218 – 223;
iv) SEQ ID NOs: 224 – 229;
v) SEQ ID NOs: 230 – 235;
vi) SEQ ID NOs: 236 – 241;
vii) SEQ ID NOs: 242 – 247;
viii) SEQ ID NOs: 248 – 253;
ix) SEQ ID NOs: 254 – 259;
x) SEQ ID NOs: 260 – 265;
xi) SEQ ID NOs: 266 – 271; y
xii) SEQ ID NOs: 272 – 277;

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la región constante del segundo polipéptido de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, comprende una región IgG3 CH3.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la región constante del segundo polipéptido de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, comprende una región CH3 diferente de aquella de IgG, y la región CH3 no-IgG3 comprende al menos una sustitución para disminuir/abolir la unión de la proteína A.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la región de unión del epítope del segundo polipéptido de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de unión de la misma comprende una región VH3 que comprende al menos una modificación que reduce la unión de la proteína A.

Los inventores han demostrado que los sitios de unión a antígeno basados en VH3 pueden producirse fácilmente y purificarse con un alto grado de pureza en un único paso de cromatografía de proteína A. Estos anticuerpos pueden exhibir mayor eficacia sobre las terapias actuales, además de su facilidad de producción.

La presente invención también proporciona un método para producir heterodímeros de cadena pesada biespecíficos CD3 anti-humanos que tienen al menos un sitio de unión de antígeno basado en VH3 a partir de una línea de células hospederas de mamífero recombinante en donde el producto de anticuerpo biespecífico se aísla fácilmente después de un solo paso de cromatografía de proteína A con un alto grado de pureza.

En particular, la región VH3 modificada comprende una sustitución de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: 57, 65, 81, 82a y combinación 19/57/59 (numeración de Kabat) y aún más preferiblemente en donde la región VH3 modificada comprende una sustitución de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: 57A, 57E, 65S, 81E, 82aS y combinación 19G/57A/59A (numeración de Kabat).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, puede comprender sustituciones adicionales en donde la región de cuadro variable de cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T y T73K (numeración Kabat) y la región de cuadro variable de cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, T51A, R66G, F71Y y P96F (numeración de Kabat); o en donde la región de cuadro variable de cadena pesada comprende las sustituciones de aminoácidos I34M, A49G y A71T (numeración Kabat) y la región de cuadro variable de cadena ligera comprende las sustituciones de aminoácidos M4L, L46R, L47W y F71Y (numeración de Kabat).

En una modalidad adicional, la región de unión al epítope que se une al complejo de proteínas CD3 comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana. Preferiblemente, la región de cuadro variable de cadena pesada es el producto de o se deriva de IGHV3-23 humana. Más preferiblemente, la región de cuadro variable de cadena pesada es el producto de o se deriva de IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino

correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 60.

En una modalidad preferida, la región de unión del epítope del primer polipéptido que se une al complejo de proteínas CD3 comprende una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana o la subclase VK3 humana. Preferiblemente, la región de cuadro variable de cadena ligera es el producto de o se deriva de VK1-39 humana o VK3-20. Más preferiblemente, la región de cuadro variable de cadena ligera es el producto de o se deriva de IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23) o IGKV3-20*01 (SEQ ID NO: 24). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 61.

En una modalidad preferida, la región de unión al epítope que se une al complejo de proteínas CD3 comprende un dominio variable de cadena pesada humanizado que tiene las retro-mutaciones seleccionados del grupo que consiste en: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T y T73K (numeración de Kabat) y un dominio variable de cadena ligera humanizado que tiene las retro-mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y y P96F (numeración de Kabat). Más preferiblemente, la región de unión al epítope que se une al complejo de proteínas CD3 comprende un dominio variable de cadena pesada humanizado que tiene las retro-mutaciones I34M, A49G y A71T (numeración de Kabat) y un dominio variable de cadena ligera humanizado que tiene retro-mutaciones M4L, L46R, L47W y F71Y (numeración de Kabat).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; o

en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; o

en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; o

en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105; o

en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106; o

en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106.

El complejo de proteínas CD3 comprende un número de subunidades, por ejemplo, delta, épsilon y gamma. En una modalidad preferida, la región de unión al epítope que se une al complejo de proteínas CD3 se une a la subunidad épsilon CD3.

Una región de unión al epítope como se describe en el presente documento incluye la combinación de uno o más dominios variables de cadena pesada y uno o más dominios complementarios variables de cadena ligera que en conjunto forman un sitio de unión que permite la unión específica de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma a uno o más epítopes. En una modalidad de la presente invención, la región de unión al epítope del primer polipéptido comprende un FAB y la región de unión al epítope del segundo polipéptido comprende un scFv. Alternativamente, la región de unión al epítope del primer polipéptido comprende un scFv y la región de unión al epítope del segundo polipéptido comprende un FAB.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a una enfermedad se une a HER2. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22), y una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23).

En una modalidad preferida, la región de unión al epítope que une el antígeno HER2 asociado a la enfermedad comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. En una modalidad preferida adicional, la región de unión a epítope que une HER2 puede comprender un dominio variable cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera unidos por un enlazador G_4S formando un fragmento de scFv que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107. Preferiblemente, el dominio variable del fragmento scFv comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A, en donde la sustitución de aminoácidos es 65S (numeración de Kabat) y en donde el fragmento scFv comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 109 o en donde la sustitución de aminoácidos es 82aS (numeración de Kabat) y en donde el fragmento scFv comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111.

En particular en donde dicho brazo de unión de herceptina comprende una

región variable de cadena pesada codificada por SEQ ID NO: 20 y una región variable de cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 21.

En otra modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a una enfermedad se une a CD38. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 o 114 o 122. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 o 115 o 123.

En particular, el polipéptido de unión a CD38 comprende un par de dominio de cadena pesada variable y de dominio de cadena ligera variable codificado por la SEQ ID NOs: 116/117, 129/130, 133/134 y 135/136.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a la enfermedad se une a OX40. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140.

Más preferiblemente, el dominio variable de cadena pesada humanizado comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A que comprende la sustitución G65S o la sustitución N82aS (numeración de Kabat).

En particular, el polipéptido de unión a OX40 comprende un par de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera codificado por SEQ ID NOs: 141/142, 278/280 y 279/281.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno

asociado a la enfermedad se une a CD19. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22) y más preferiblemente comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23) y más preferiblemente comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297. En una modalidad preferida, el dominio variable de cadena pesada comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A que comprende la sustitución G65S o la sustitución N82aS (numeración de Kabat).

En particular, el polipéptido de unión a CD19 comprende un par de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera codificado por SEQ ID NOs: 296/297.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a la enfermedad se une a CD20. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144.

Más preferiblemente, el dominio variable de cadena pesada humanizado comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A que comprende la sustitución G65S o la sustitución N82aS (numeración de Kabat).

En particular, el polipéptido de unión a EGFR comprende un par de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera codificado por SEQ ID NOs: 143/144, 282/284, 283/285.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a la enfermedad se une a EGFR. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino correspondiente que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146.

Más preferiblemente, el dominio variable de cadena pesada humanizado comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A que comprende la sustitución G65S o la sustitución N82aS (numeración de Kabat).

En particular, el polipéptido de unión a CD20 comprende un par de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera codificado por SEQ ID NOs: 145/146, 286/288, 287/289, 290/291, 292/294.

En una modalidad, la región de unión al epítope que une un antígeno asociado a la enfermedad se une a IgE. La región de unión al epítope comprende una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o se deriva de la subclase VH3 humana, preferiblemente VH3-23 humana, más preferiblemente IGHV3-23*04 humana (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo humanizado correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 o el anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 304. La región de unión al epítope comprende además una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o se deriva de la subclase VK1 humana, preferiblemente VK1-39 humana, más preferiblemente IGKV1-39*01 humana (SEQ ID NO: 23). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo humanizado correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 o el anticuerpo murino correspondiente que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 305.

Más preferiblemente, el dominio variable de cadena pesada comprende una modificación para abrogar la unión a la proteína A que comprende la sustitución G65S o la sustitución N82aS (numeración de Kabat).

En particular, el polipéptido de unión a IgE comprende un par de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera codificado por SEQ ID NOs:, 298/299, 300/302, 301/303, 304/305, 306/308, 307/309.

Los anticuerpos anti-CD3 se ha encontrado que desencadenan toxicidad tanto por mecanismos directos como indirectos. Los mecanismos indirectos están mediados por la región Fc del anticuerpo CD3 que actúa con el receptor de Fc que expresa células inmunes y conduce a la activación transitoria de células T y a la liberación de citoquinas. Por lo tanto con el fin de mejorar la seguridad de las inmunoglobulinas heterodiméricas o fragmento de las mismas como se describe en este documento, la región constante de inmunoglobulina

del primer y/o segundo polipéptido tiene unión reducida o no tiene para las células inmunes efectoras y/o C1q complemento. Preferiblemente, la región constante de inmunoglobulina está diseñada para abrogar la unión del receptor de Fc en la región de bisagra inferior. Más preferiblemente, la región constante de inmunoglobulina del primer y/o segundo polipéptido comprende la o las sustituciones L234A y/o L235A (numeración de E.U.A.). Más preferiblemente, la región constante de inmunoglobulina del primer y/o segunda polipéptido comprende las sustituciones L234A y L235A (numeración de E.U.A.).

En otro aspecto, la descripción de la presente invención también describe una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma en donde la región de unión al epítope se une a la subunidad CD3 épsilon del complejo de proteínas CD3 y comprende un FAB que tiene una termo-estabilidad de FAB superior a la termo-estabilidad de FAB de la quimera OKT3 que comprende un dominio variable de cadena pesada de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y un dominio variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, según se mide por calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se describe en la figura 9.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma como se describe en este documento en donde la región de unión a epítope se une a la subunidad CD3 épsilon del complejo de proteínas CD3 y la otra región de unión a epítope que une un antígeno asociado a una enfermedad, une HER2. La potencia de tal inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma para redirigir la matanza de células T se puede medir en un ensayo *in vitro* usando un método de citometría de flujo (RDL-FACS) o un método colorimétrico (RDL-MTS) en líneas celulares que expresan HER2 tales como JIMT-1, BT-474 y MDA-MB-231, como se describe en los ejemplos.

En una modalidad, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma que se une a CD3 épsilon y HER2 mata las células JIMT-1 con una potencia de 21 pM o menos. Alternativamente, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma también mata las células BT-474 con una potencia de 2 pM o menos. Además, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma también mata las células MDA-MB-231 con una potencia de 0.2 nM o menos. La citotoxicidad de todas las líneas celulares se midió en un ensayo de RDL realizado con PBMC humanas en una relación de efector:célula objetivo de 10:1 durante 48 horas. Además, esta inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma muestra un efecto anti-tumor potente en donde se probó *in vivo* en un modelo de xenoinjerto JIMT-1/PBMC. Preferiblemente, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma mata las células JIMT-1 a 0.05 mg/kg en un xenoinjerto de células JIMT-1.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de unión a:

i) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y une CD3 épsilon, y en donde el

segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y une HER2;

ii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y une HER2, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon;

iii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y une HER2;

iv) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y une HER2;

v) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y une HER2;

vi) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon;

vii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y une CD3 épsilon;

viii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y une CD3 épsilon;

ix) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 y une CD3 épsilon;

x) el complejo de proteína CD3 y OX40, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y une OX40, y en donde

el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon;

xi) el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y une CD3 épsilon;

xii) el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y une CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y une CD3 épsilon.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de unión a:

el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y une HER2, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 313 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y OX40, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 315 y une OX40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y OX40, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 317 y une OX40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 319 y une CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 320 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 321 y une CD20, y en donde el segundo

polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 322 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 323 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 324 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 325 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 326 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 327 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 329 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD19, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 331 y une CD19, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 333 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 335 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 336 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 337 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 338 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 339 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y OX40, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y une OX40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 341 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y une CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 342 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 343 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 345 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon;

el complejo de proteína CD3 e IgE, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 347 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 y une IgE, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 311 y une CD3 épsilon.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma en donde dicho polipéptido de unión a CD3 comprende al menos una o una combinación de regiones variables de cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo: SEQ ID NOs: 48/51, 49/51, 101/105, 103/106, 104/106, 358/51 y en donde dicho polipéptido de unión a antígeno asociado a la enfermedad comprende al menos una o una combinación de regiones variables de cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo : SEQ ID NOs: 20/21, 116/117, 129/130, 133/134, 135/136, 139/140, 141/142, 278/280, 279/281, 143/144, 282/284, 283/285, 296/297, 145/146, 286/288, 287/289, 290/291, 292/294, 293/295, 298/299, 300/302, 301/303, 304/305, 306/308, 307/309.

Como se ha discutido anteriormente para la generación de anticuerpos biespecíficos, hay una necesidad de producir de manera eficiente heterodímeros de cadena pesada basados en CD3 anti-humano libres de homodímeros CD3 anti-humanos en donde el producto de anticuerpo biespecífico secretado se aísla fácilmente a partir del sobrenadante de cultivo de una línea de células hospederas de mamífero recombinante. Para este efecto, una técnica de purificación diferencial basada en una proteína A se puede utilizar para aislar inmunoglobulinas heterodiméricas o sus fragmentos que abarcan la subclase de dominio variable de VH3, en donde el sitio de unión de la proteína A en por lo menos uno, pero preferiblemente ambas regiones de unión de epítope basadas en VH3 son abrogadas. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método *in vitro* para la producción de una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma como se describe en el presente documento, que comprende los pasos siguientes:

ia) preparación de un vector de ADN que codifica una cadena pesada del primer polipéptido y un vector de ADN que codifica una cadena pesada del segundo polipéptido en donde uno o ambos vectores de ADN o tercer vector de ADN que codifica opcionalmente una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primer o segundo polipéptido; o

ib) preparación de un vector de ADN que codifica las cadenas pesadas del primer y segundo polipéptidos en donde el vector de ADN codifica opcionalmente una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primer o segundo polipéptido; y

en donde dichos vectores de ADN son adecuadas para la expresión transitoria o estable en una célula hospedera de mamífero;

ii) transfección o co-transfección del o los vectores de ADN a partir de (i) en una línea celular hospedera de mamífero;

iii) cultivación de la línea celular transfectada o clon seleccionado de forma estable de ésta y cosecha del sobrenadante del cultivo celular;

iv) puesta en contacto del sobrenadante del cultivo celular en una resina de cromatografía de afinidad de proteína A;

v) elución y recolección de la inmunoglobulina heterodimérica de interés.

Preferiblemente, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado del paso (v) es al menos 95% puro. Más preferiblemente, la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado del paso (v) es al menos 96% puro. Incluso más preferiblemente la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado del paso (v) es al menos 97%. La pureza de la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma que se encuentra en el material purificado se puede medir por electroforesis capilar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un polipéptido que comprende al menos una CDR de los grupos: SEQ ID NOs: 224-229, 230-235 y 352-357; o combinaciones de pares de dominio variable de cadena pesada y de dominio variable de cadena ligera seleccionados del grupo: SEQ ID NOs: 122/123, 124/125, 129/130, 135/136, 133/134 104 /106; y un par de secuencias de cadena ligera y pesada seleccionado del grupo:: 126/127 o 128, 131/132, 137/138, 359/360.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 : Diagrama esquemático de la técnica de purificación por afinidad diferencial preferida utilizando la proteína A. Ninguna de las cadenas pesadas abarca un sitio de unión de antígeno basado en VH3. Leyenda: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional y [(A-)] significa un sitio de unión de proteína A no funcional. El pH de la elución se indica.

Las figuras 2A a 2F: diagramas esquemáticos que ilustran los problemas que

se presentan cuando la purificación de heterodímeros de cadenas pesadas que comprenden uno o más dominios VH3 utilizando cromatografía de proteína A diferencial. Se muestran ejemplos de soluciones basadas en la mutación del sitio de unión de la proteína A dentro de al menos un dominio VH3 del heterodímero. **La figura 2A:** Problema que se encuentra cuando el heterodímero de cadenas pesadas comprende un dominio VH3 dentro de la cadena pesada que no une la proteína A en su región Fc. **La figura 2B:** Solución al problema de purificación descrito en la figura 2A, la cadena pesada del heterodímero que no une la proteína A en su región Fc comprende un dominio VH3 que se ha mutado para anular su sitio de unión de la proteína A. **La figura 2C:** Solución alternativa al problema descrito en la figura 2A, el heterodímero abarca sólo un dominio VH3 y el heterodímero está diseñado para tener su dominio VH3 localizado en la cadena pesada que une la proteína A en su región Fc (estrategia de reubicación del dominio VH3 como una solución). **La figura 2D:** Problema que se encuentra cuando ambas cadenas pesadas del heterodímero abarca un dominio VH3. **La figura 2E:** Solución al problema de purificación descrito en la figura 2D, la cadena pesada del heterodímero que no une la proteína A en su región Fc comprende un dominio VH3 que se ha mutado para anular su sitio de unión de la proteína A. **La figura 2F:** Solución alternativa al problema de purificación descrito en la figura 2D, cada dominio VH3 tiene su sitio de unión de proteína A abrogado. Las especies en cuadro indican que estas especies co-eluyen durante el procedimiento de cromatografía de proteína A diferencial. Los valores de pH A y B difieren en alrededor de una unidad de pH y permiten la separación eficiente de las especies que une la proteína A. Por lo general valores de pH de pH A y pH B son 4 y 3, respectivamente. Leyenda para todas las figuras: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional y [(A-)] significa un sitio de unión de proteína A no funcional.

La figura 3: Trazas de cromatografía de proteína A en modo de gradiente para Fc 133 (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Los gráficos de absorbancia a 280 nm frente al volumen total de la fase móvil se muestran como una línea continua. Los gráficos de pH de la fase móvil y porcentaje del regulador de pH eluyente (B) presente en la fase móvil se muestran como líneas de puntos y trazos-puntos, respectivamente.

Las figuras 4A a 4C: Trazas de cromatografía en modo gradiente de la proteína A. Los gráficos de absorbancia a 280 nm frente al volumen total de la fase móvil se muestran como una línea continua. Los gráficos de pH de la fase móvil y porcentaje del regulador de pH eluyente (B) presente en la fase móvil se muestran como líneas de puntos y trazos-puntos, respectivamente. **La figura 4A:** Anti-HER2 FAB-Fc 133 (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect SuRe™). **La figura 4B:** Anti-HER2 scFv-Fc 133 (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect SuRe™). **La figura 4C:** Anti-HER2 FAB (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect SuRe™ y columna de proteína A HiTrap™ MabSelect™).

La figura 5: Secuencias de aminoácidos representativas para cada una de las siete subclases conocidas de cuadro VH humanas. Las secuencias fueron alineadas de acuerdo con la numeración de Kabat. Las posiciones en la subclase de cuadro VH3-23 humana que interactúan con el dominio D de la proteína A se muestran en negritas.

Las figuras 6A a 6I: Trazas de cromatografía en modo gradiente de proteína A (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect™). Los gráficos de absorbancia a 280 nm frente al volumen total de la fase móvil se muestran como una línea continua. Los gráficos de pH de la fase móvil y porcentaje del regulador de pH eluyente (B) presente en la fase móvil se muestran como líneas de puntos y trazos-puntos, respectivamente. **La figura 6A:** Anti-HER2 FAB. **La figura 6B:** Anti-HER2 FAB T57A. **La figura 6C:** Anti-HER2 FAB T57E. **La figura 6D:** Anti-HER2 FAB G65S. **La figura 6E:** Anti-HER2 FAB R66Q. **La figura 6F:** Anti-HER2 FAB T68V. **La figura 6G:** Anti-HER2 FAB Q81E. **La figura 6H:** Anti-HER2 FAB N82aS. **La figura 6I:** Anti-HER2 FAB R19G/T57A/Y59A.

La figura 7: Constantes de equilibrio de disociación (KD) de variantes anti-HER2 FAB seleccionadas para el antígeno HER2.

Las figuras 8A a 8D: Trazas de cromatografía en modo gradiente de proteína A (columna de proteína A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Los gráficos de absorbancia a 280 nm frente al volumen total de la fase móvil se muestran como una línea continua. Los gráficos de pH de la fase móvil y porcentaje del regulador de pH eluyente (B) presente en la fase móvil se muestran como líneas de puntos y trazos-puntos, respectivamente. **La figura 8A:** Anti-HER2 scFv(G65S)-Fc 133. **La figura 8B:** Anti-HER2 scFv(N82aS)-Fc 133. **La figura 8C:** Anti-HER2 FAB(G65S)-Fc 133. **La figura 8D:** Anti-HER2 FAB(N82aS)-Fc 133.

Las figuras 9A a 9F: Todas estas figuras se refieren a la humanización de OKT3 en los cuadros humanos estables. **Las figuras 9A a 9C:** Resumen de candidatos humanizados formateados como anticuerpos IgG1 humanos. Tinción de HPB-ALL en relación con el anticuerpo OKT3 quimérico: (-) indica que no hay unión, (+) unión más débil, (++) unión moderada y unión similar (+++). **La figura 9D:** perfiles DSC de anticuerpos seleccionados de candidatos. **La figura 9E:** Resumen de candidatos humanizados formateados como fusiones de scFv-Fc. Tinción de HPB-ALL en relación con el anticuerpo OKT3 quimérico: (-) indica que no hay unión, (+) unión más débil, (++) unión moderada y unión similar (+++). **La figura 9F:** perfiles DSC de candidatos seleccionados de scFv-Fc.

Las figuras 10A a 10B: Todas estas figuras se refieren a la humanización de SP34 en los cuadros humanos estables. **La figura 10A:** Resumen de candidatos humanizados formateados como anticuerpos IgG1 humanos. **La figura 10B:** Resumen de los candidatos humanizados formateados como proteínas de fusión scFv-Fc (Fc de isotipo IgG1 humano). Datos de SPR en relación con el anticuerpo quimérico SP34 para épsilon CD3 de humano y mono cynomolgus 1-26 _ proteínas de fusión Fc: (-) indica que no hay unión, (+) unión más débil, (++) unión moderada, fuerte pero no unión similar (+++), y unión similar (++++).

Las figuras 11A a 11J: Todas estas figuras se refieren a anticuerpos CD38 anti-humanos.

La figura 11A: Interacción de anticuerpo-antígeno medida por SPR entre el anticuerpo quimérico HB-7 y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 RU de anticuerpo quimérico HB-7 fueron capturados. La proteína CD38 humana (dominio extracelular humano CD38 con una etiqueta

de poli-histidina) se inyectó a 125, 31, 7.8, 3.9, 1.9, 1 y 0.5 nM, con un caudal de 30 µl/min en HBS-P. **La figura 11B:** Interacción de anticuerpo-antígeno medida por SPR entre el anticuerpo con mejor ajuste HB-7 humanizado y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 RU de anticuerpo con mejor ajuste HB-7 humanizado fueron capturados. La proteína CD38 humana (dominio extracelular humano CD38 con una etiqueta de poli-histidina) se inyectó a 50, 25, 12.5, 6.25 y 0.39 nM, con un caudal de 30 µl/min en HBS-P. **La figura 11C:** Interacción de anticuerpo-antígeno medida por SPR entre el anticuerpo con mejor ajuste 9G7 humanizado y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 RU de anticuerpo con mejor ajuste 9G7 humanizado fueron capturados. La proteína CD38 humana (dominio extracelular humano CD38 con una etiqueta de poli-histidina) se inyectó a 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19, y 0.1 nM, con un caudal de 30 µl/min en HBS-P. **La figura 11D:** Interacción de anticuerpo-antígeno medida por SPR entre el anticuerpo con mejor cuadro 9G7 humanizado y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 RU de anticuerpo con mejor cuadro 9G7 humanizado fueron capturados. La proteína CD38 humana (dominio extracelular humano CD38 con una etiqueta de poli-histidina) se inyectó a 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19, y 0.1 nM, con un caudal de 30 µl/min en HBS-P. **La figura 11E:** Interacción de anticuerpo-antígeno medida por SPR entre el anticuerpo quimérico 767 y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 RU de anticuerpo 767 humano fueron capturados. La proteína CD38 humana (dominio extracelular CD38 humano con una etiqueta de poli-histidina) se inyectó a 500, 250, 125, 62,5, 31,25, y 15.6 nM, con un caudal de 30 µl/min en HBS-P. La afinidad se obtuvo de un gráfico de la respuesta de equilibrio (Req) frente a la concentración de analito (C) de acuerdo con la siguiente ecuación: Req=KA*C*Rmax/(KA*C*n+1), concentración en 50% de saturación es KD. Todos los datos SPR se expresan como el número de unidades de respuesta (abreviado RU; eje Y) vs. tiempo (eje X). **La figura 11F:** perfiles de DSC de anticuerpos HB-7 quiméricos y de mejor ajuste HB-7 humanizados. **La figura 11G:** perfiles de DSC de anticuerpos 9G7 quiméricos y de mejor ajuste 9G7 humanizados. **La figura 11H:** perfiles DSC de anticuerpo de mejor cuadro 9G7 humanizado. **La figura 11I:** perfiles DSC de anticuerpo 767 de clon humanizado. **La figura 11J:** cuadro de resumen para los anticuerpos humanizados 9G7.

Las figuras 12A a 12C: Diagrama esquemático de los anticuerpos BEAT HER2/CD3 en formatos alternativos. **La figura 12A:** Anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 (formato A) y BEAT HER2/CD3-2 (formato B). **La figura 12B:** Anticuerpos BEAT HER2/CD3-3 (formato C) y BEAT HER2/CD3(SP34) (formato D). **La figura 12C:** Anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) (formato E). Leyenda: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional. [(A-)]: significa un sitio de unión de proteína A no funcional.

La figura 13: Perfil de purificación de la proteína A de anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 (traza de absorbancia en 280 nm). Columna: 1ml MabSelect SuRe. Velocidad de flujo: 1 ml/min. Regulador de pH de ejecución: 0.2 M NaH_2PO_4 pH 6. Regulador de pH de

elución No 1: Acetato de Na 20 mM pH 4 (20 ml). Regulador de pH de elución No 2: Glicina 0.1 M pH 3 (20 ml). Neutralización: 1/10 vol. de 1M Tris pH 8.

La figura 14: Perfil de electroforesis capilar de preparaciones de anticuerpo BEAT HER2/CD3-1.

La figura 15A: Análisis SDS-PAGE de anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 sustituido con N82aS. **La figura 15B:** Análisis SDS-PAGE de variante de anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 no sustituido con N82aS. Leyenda: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional y [(A-)] significa un sitio de unión de proteína A no funcional. El pH de la elución se indica.

La figura 16A: Interacción de antígeno-anticuerpo se mide por SPR entre el antígeno BEAT HER2/CD3-1 y el antígeno CD3 épsilon humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con 7400 RU de la proteína de fusión CD3 gamma-épsilon-Fc humana. Anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 se inyectó a 5000, 2500, 1250, 625, 312.5 y 156.25 nM a un caudal de 10 µl/min en HBS-P. Los datos se expresan como el número de unidades de respuesta (RU abreviado; eje Y) frente al tiempo (eje X). La afinidad se obtuvo de un gráfico de la respuesta de equilibrio (Req) frente a la concentración de analito (C) de acuerdo con la siguiente ecuación: Req=KA*C*Rmax/(KA*C*n+1), concentración en 50% de saturación es KD. **La figura 16B:** Interacción de antígeno-anticuerpo medida por SPR entre el antígeno BEAT HER2/CD3-1 y el antígeno HER2 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 150 RU de anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 fueron capturados. HER2-his se inyectó a 1000, 333, 111, 37, 12, 4.1, 1.4, 0.5 y 0.15 nM a un caudal de 30 µl/min en HBS-P. Los datos se expresan como el número de unidades de respuesta (RU abreviado; eje Y) frente al tiempo (eje X). **La figura 16C:** Perfiles de DSC de anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y -2 mostrados en los perfiles A y B, respectivamente.

Las figuras 17A a 17G: Ejemplos de eliminación redirigida de células T por medio de anticuerpos BEAT HER2/CD3. Lectura: Método RDL-MTS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Concentraciones de anticuerpos se muestran en nM. **La figura 17A:** anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2, células objetivo: BT-474. **La figura 17B:** anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2, células objetivo: JIMT-1. **Figura 17C:** anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2, células objetivo: MDA-MB-231. **La figura 17D:** Anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34), células objetivo: NCI-N87. **La figura 17E:** Anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34), células objetivo: HT-1080. **La figura 17F:** Anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1), células objetivo: NCI-N87. **La figura 17G:** Anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1), células objetivo: HT-1080.

Las figuras 18A a 18C: Xenoinjertos JIMT-1 con suplementación PBMC humana. **La figura 18A:** PBMC humana no interfiere con el crecimiento tumoral. **Las figuras 18B a 18C:** Volúmenes tumorales (mm^3) para ratones tratados con BEAT HER2/CD3-1 y no tratados, para donantes humanos PBMC, grupos de cinco ratones.

La figura 19: Diagrama esquemático de los anticuerpos BEAT CD38-HB7 mejor ajuste/CD3 (formato A) y BEAT CD38-767/CD3 (formato B). [(A+)] significa un sitio de

unión de proteína A funcional. [(A-)]: significa un sitio de unión de proteína A no funcional.

La figura 20A: Interacción antígeno-anticuerpo medida por SPR entre el anticuerpo BEAT CD38-HB7 mejor ajuste/CD3 y el antígeno CD38 humano. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con la proteína G y 200 UR del anticuerpo BEAT CD38-HB7 mejor ajuste/anticuerpo CD3 fueron capturados. La proteína CD38 humana (proteína marcada con poli-histidina) se inyectó a 50, 25, 12.5, 6.25 y 0.39 nM a un caudal de 30 µl/min en HBS-P. Los datos se expresan como el número de unidades de respuesta (RU abreviado; eje Y) frente al tiempo (eje X)**. La figura 20B:** Perfil de DSC del anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3.

La figura 21: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3. Lectura: Método RDL-FACS. Células efectoras: células T humanas purificadas Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de dos donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: RPMI 8226. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 22: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT CD38-767/CD3(SP34). Lectura: Método RDL-FACS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: Daudi. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 23: Diagrama esquemático del anticuerpo BEAT OX40/CD3. Leyenda: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional. [(A-)]: significa un sitio de unión de proteína A no funcional.

La figura 24: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT OX40/CD3. Lectura: Método RDL-MTS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 20:1. Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: células estables recombinantes CHO[OX40]. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 25: Diagrama esquemático del anticuerpo BEAT EGFR/CD3. Leyenda: [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional. [(A-)]: significa un sitio de unión de proteína A no funcional.

La figura 26: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT EGFR/CD3. Lectura: Método RDL-MTS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de cuatro donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: Células HT-29. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 27: Diagrama esquemático de los anticuerpos BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) (formato A) y BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) (formato B). [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional.

La figura 28: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34). Lectura: Método RDL-FACS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1.

Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: Células Daudi. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 29: Interacción antígeno-anticuerpo medida por SPR entre el anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) y la proteína de fusión 1-26_Fc épsilon CD3 humana. Un chip sensor CM5 se acopló covalentemente con 500 RU de la proteína de fusión 1-26_Fc épsilon CD3 humana. Anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) se inyectó en 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 0.8 y 0.4 nM a un caudal de 30 µl/min en HBS-P. Los datos se expresan como el número de unidades de respuesta (RU abreviado; eje Y) frente al tiempo (eje X)**.**

La figura 30: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT CD38/CD3(SP34-Kappa2). Lectura: Método RDL-FACS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: Células Daudi. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

La figura 31: Diagrama esquemático del anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34). [(A+)] significa un sitio de unión de proteína A funcional.

La figura 32: Ejemplos de la eliminación redireccionada de células T con el anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34). Lectura: Método RDL-FACS. Células efectoras: PBMC humanas. Relación de células efectoras a células direccionadas de 10:1. Media de tres donantes con una incubación de 48 horas. Células objetivo: Células Daudi. Concentración de anticuerpo se muestran en nM.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en general a nuevas inmunoglobulinas heterodiméricas que se unen al complejo de proteínas CD3 y un antígeno asociado a una enfermedad. Además, estas inmunoglobulinas heterodiméricas han reducido o eliminado la unión a la proteína A y por lo tanto se pueden purificar hasta un grado muy alto de pureza usando la cromatografía de afinidad.

A los efectos de la interpretación de esta especificación, las siguientes definiciones se aplicarán y, cuando proceda, los términos utilizados en singular incluirán también el plural y viceversa. Es de entenderse que la terminología usada en este documento es para el propósito de describir solamente modalidades particulares y no pretende ser limitante.

Los términos "polipéptido" y "proteína" se refieren a un polímero de residuos de aminoácidos en donde los aminoácidos se combinan a través de enlaces peptídicos para formar una cadena de aminoácidos que se han unido entre sí a través de la síntesis de deshidratación. Los polipéptidos y proteínas se pueden sintetizar por síntesis química o expresión recombinante y no se limitan a una longitud mínima de aminoácidos.

De acuerdo con la invención, el grupo de polipéptidos comprende "proteínas", siempre que las proteínas se compongan de una única cadena polipeptídica. Los

polipéptidos pueden además formar multímeros tales como dímeros, trímeros y oligómeros superiores, es decir, que consisten en más de una molécula de polipéptido. Las moléculas de polipéptido que forman tales dímeros, trímeros, etc. pueden ser idénticas o no idénticas. Las correspondientes estructuras de orden superior de dichos multímeros son, en consecuencia, denominados homo- o hetero-dímeros, homo- o hetero-trímeros etc. Un ejemplo de un heteromultímero es una molécula de anticuerpo, que, en su forma de origen natural, se compone de dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas. Los términos "polipéptido" y "proteína" también se refieren a polipéptidos/proteínas modificados naturalmente en donde la modificación se efectúa, por ejemplo, por modificaciones post-traduccionales tales como glicosilación, acetilación, fosforilación y similares. Dichas modificaciones son bien conocidas en la técnica. Además, para los propósitos de la presente invención, un "polipéptido" se refiere a una proteína que incluye modificaciones, tales como deleciones, adiciones y sustituciones (que pueden ser de naturaleza conservadora) en la secuencia nativa. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como a través de mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser accidentales, como a través de mutaciones de hospederos que producen las proteínas o errores debidos a amplificación por PCR.

El término "complejo CD3" tal como se utiliza aquí, se refiere al complejo de proteínas conocido como co-receptor de células T CD3 (grupo de diferenciación 3) (Wucherpfennig KW et al., (2010) Cold Spring Harb Perspect Biol, 2(4): a005140). El complejo de proteínas CD3 se compone de cuatro cadenas distintas. En los mamíferos, el complejo contiene una cadena CD3γ, una cadena CD3δ, y dos cadenas CD3ε. Estas cadenas se asocian con una molécula conocida como el receptor de células T (TCR) y la cadena ζ para generar una señal de activación en linfocitos T (van der Merwe PA & Dushek O (2011) Nat Rev Immunol, 11(1): 47-55). La TCR, cadena ζ, y las moléculas CD3 juntas comprenden el complejo TCR. Las cadenas CD3γ, CD3δ, y CD3ε son proteínas de la superficie celular altamente relacionadas de la superfamilia de las inmunoglobulinas que contienen un único dominio de inmunoglobulina extracelular. Las colas intracelulares de las moléculas CD3 contienen un solo motivo conservado conocido como un motivo de activación basado en inmuno-receptor tirosina o ITAM, para abreviar, que es esencial para la capacidad de señalización de la TCR. Dado que CD3 se requiere para la activación de células T, los fármacos (a menudo anticuerpos monoclonales) que dirigen CD3 han y están siendo investigados como tratamientos con inmunosupresores.

El término "antígeno asociado a la enfermedad" tal como se utiliza aquí se refiere a moléculas que intervienen en un procedimiento de enfermedad. Ejemplos de antígenos asociados a la enfermedad se encuentran en una amplia gama de áreas terapéuticas, tales como la inflamación, el cáncer y enfermedades autoinmunes. En oncología, los antígenos asociados a la enfermedad son moléculas que en términos generales se pueden utilizar para la detección y/o monitoreo y/o direccionamiento terapéutico de cánceres dentro de una población de pacientes, por ejemplo antígeno EpCAM en el cáncer de próstata. Los antígenos tumorales pueden ser producidos directamente por el

tumor o por células no tumorales como una respuesta a la presencia de un tumor y antígenos tumorales preferidos son moléculas de superficie celular. Los antígenos asociados a la enfermedad inflamatoria son conocidos, que incluyen pero no se limitan a, citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF-α e IL-1. También son conocidos los antígenos asociados a la enfermedad autoinmune; ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a anticuerpos contra el ADN de doble cadena en lupus eritematoso sistémico y el péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer.

El término "inmunoglobulina" referido en el presente documento se puede usar de forma intercambiable con el término "anticuerpo". Inmunoglobulina incluye anticuerpos de longitud completa y cualquier fragmento de unión al antígeno o cadenas simples del mismo. Las inmunoglobulinas pueden ser homodiméricas o heterodiméricas. Las inmunoglobulinas y anticuerpos específicamente naturales son glicoproteínas que existen como una o más copias de una unidad en forma de Y, compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada forma de "Y" contiene dos copias idénticas de una cadena pesada (H) y dos copias idénticas de una cadena ligera (L), nombradas como tal por sus pesos moleculares relativos. Cada par de cadena ligera con una cadena pesada, y cada par de cadena pesada con otra cadena pesada. Los enlaces disulfuro entre cadenas covalentes y e interacciones no covalentes enlazan las cadenas juntas. Las inmunoglobulinas y anticuerpos específicamente naturales contienen regiones variables, que son las dos copias del sitio de unión del antígeno. La papaína, una enzima proteolítica divide la forma de "Y" en tres moléculas separadas, dos llamados fragmentos "Fab" o "FAB" (Fab = unión de antígeno de fragmento) y un llamado fragmento "Fc" o "región Fc" (Fc = fragmento cristalizable). Un fragmento Fab consiste de toda la cadena ligera y parte de la cadena pesada. La cadena pesada contiene una región variable (VH) y tres o cuatro regiones constantes (CH1, CH2, CH3 y CH4, dependiendo de la clase de anticuerpo o isotipo). La región entre las regiones CH1 y CH2 se llama la región bisagra y permite flexibilidad entre los dos brazos Fab de la molécula de anticuerpo en forma de Y, lo que les permite abrir y cerrar para acomodar la unión a dos determinantes antigénicos separados por una distancia fija. La "región bisagra" contemplada en el presente documento es una región de secuencia de 6-62 aminoácidos de longitud, sólo presente en IgA, IgD e IgG, que abarca los residuos de cisteína que forman puente con las dos cadenas pesadas. Las cadenas pesadas de IgA, IgD e IgG tienen cada una cuatro regiones, es decir, una región variable (VH) y tres regiones constantes (CH1-3). IgE e IgM tienen una variable y cuatro regiones constantes (CH1-4) en la cadena pesada. Las regiones constantes de las inmunoglobulinas pueden mediar la unión a los tejidos hospederos o factores, incluyendo varias células del sistema inmune (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) de la ruta clásica del sistema complemento. Cada cadena ligera generalmente está unida a una cadena pesada por un enlace de disulfuro covalente. Cada cadena ligera contiene una región variable (VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera kappa designada aquí como IGKC o es una región constante de cadena ligera lambda designada aquí como IGLC. IGKC se utiliza en este documento de forma equivalente para Cκ o CK y tiene el mismo

significado. IGLC se utiliza en este documento de forma equivalente para Cλ o CL y tiene el mismo significado. El término "una región IGLC" como se usa en este documento se refiere a todas las regiones constantes de cadena ligera lambda, por ejemplo, a todas las regiones constantes de cadena ligera lambda seleccionados del grupo que consiste en IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 e IGLC7. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de cuadro (FR o FW). Cada VH y VL se componen de tres CDR y cuatro FR, dispuestas de amino-terminal a carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen una región de unión a epítope que interactúa con un antígeno.

Las inmunoglobulinas diseñadas pueden abarcar diferentes formatos de región de unión a epítope, como fragmentos scFv, FAB o dAb. Estos fragmentos son por lo general montados en una estructura similar a anticuerpo por fusión genética a una región Fc IgG. Las inmunoglobulinas diseñadas se pueden construir como homo- o hetero-dímeros con o sin el uso de técnicas de mejora de heterodimerización, y pueden tener propiedades de unión mono- o biespecífica.

El término "anticuerpo de longitud completa" como se usa en este documento incluye la estructura que constituye la forma biológica natural de un anticuerpo, incluyendo las regiones variables y constantes. Por ejemplo, en la mayoría de los mamíferos, incluyendo los seres humanos y los ratones, el anticuerpo de longitud completa de la clase IgG es un tetrámero y consta de dos pares idénticos de dos cadenas de inmunoglobulina, teniendo cada par una cadena ligera y una cadena pesada, cada cadena ligera que comprende regiones de inmunoglobulina VL y una región constante de cadena ligera, y comprendiendo cada cadena pesada regiones de inmunoglobulina VH, CH1 (Cγ1), CH2 (Cγ2), CH3 (Cγ3) y CH4 (Cγ4), dependiendo de la clase o isotipo de anticuerpos). En algunos mamíferos, por ejemplo en camellos y llamas, los anticuerpos IgG pueden consistir de dos cadenas pesadas solamente, cada cadena pesada comprendiendo una región variable unida a la región Fc.

Los anticuerpos se agrupan en clases, también contempladas como isotipos, según se determinan genéticamente por la región constante. Las cadenas ligeras constantes humanas se clasifican como kappa (CK) y cadenas ligeras lambda (Cλ). Las cadenas pesadas se clasifican como mu (μ), delta (δ), gamma (γ), alfa (α), o épsilon (ε), y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. Por lo tanto, "isotipo" en este documento se entiende cualquiera de las clases y/o subclases de inmunoglobulinas definidas por las características químicas y antigénicas de sus regiones constantes. Los isotipos de inmunoglobulina humana conocidos son IGHG1 (IgG1), IGHG2 (IgG2), IGHG3 (IgG3), IGHG4 (IgG4), IGHA1 (IgA1), IGHA2 (IgA2), IGHM (IgM), IGHD (IgD) e IGHE (IgE). El llamado gen IGHGP pseudo-gamma de inmunoglobulina humana representa un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina humana adicional que se ha secuenciado pero no codifica una proteína debido a una región alterada conmutada (Bensmana M et al., (1988) Nucleic Acids Res. 3108). A pesar de tener una región de

conmutación alterada, el gen IGHGP pseudo-gamma de inmunoglobulina humana tiene cuadros de lectura abierta para todas las regiones pesadas constantes (CH1-CH3) y bisagra. Todos los cuadros de lectura abierta para sus regiones constantes pesadas codifican regiones de proteína que se alinean bien con todas las regiones constantes de inmunoglobulina humana con las características estructurales previstas. Este isotipo pseudo-gamma adicional se refiere en este documento como IgGP o IGHGP. Se han reportado otros pseudo genes de inmunoglobulina como los pseudo-genes P1 y P2 épsilon de región constante pesada de inmunoglobulina humana (IGHEP1 e IGHEP2). La clase IgG es más comúnmente utilizada para fines terapéuticos. En los seres humanos esta clase comprende las subclases IgGl, IgG2, IgG3 e IgG4. En ratones esta clase comprende subclases IgGl, IgG2a, IgG2b, IgG2c e IgG3.

El término "fragmentos de inmunoglobulina" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limita a, (i) una región que incluye, por ejemplo, una región CH1, CH2 o CH3, (ii) el fragmento Fab que consiste en VL, VH, CL o CK y regiones CH1, incluyendo Fab' y Fab'-SH, (ii) el fragmento Fd que consiste de las regiones VH y CH1, (iii) el fragmento dAb (Ward ES et al., (1989) Nature, 341(6242): 544-6) que consiste en una única región variable (iv) fragmentos $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab (v) fragmentos Fv de cadena sencilla (scFv), en donde una región VH y un dominio VL están unidos por un enlazador de péptido que permite a las dos regiones para asociarse para formar un sitio de unión del antígeno (Bird RE et al., (1988) Science, 242(4877): 423-6; Huston JS et al., (1988) Proc Natl Acad Sci U S A, 85(16): 5879-83), (vi) "diacuerpos" o "triacuerpos", fragmentos multivalentes o multiespecíficos construidos por fusión del gen (Holliger P et al., (1993) Proc Natl Acad Sci U S A, 90(14): 6444-8; Tomlinson I & Holliger P, (2000) Methods Enzymol, 326:461-79), (vii) scFv, diacuerpo o anticuerpo de región fusionado a una región Fc y (viii) scFv fusionado con el mismo o un anticuerpo diferente.

El término "región variable" hace referencia a las regiones o dominios que intervienen en la unión del antígeno y define especificidad de un anticuerpo particular para un antígeno particular. En los anticuerpos de origen natural, el sitio de unión del antígeno se compone de dos regiones variables que definen especificidad: una situada en la cadena pesada, se hace referencia en este documento como región variable de cadena pesada (VH) y la otra ubicada en la cadena ligera, mencionada en este documento como región variable de cadena ligera (VL). En los seres humanos, la región variable de cadena pesada (VH) se puede dividir en siete subgrupos o subclases: VH1, VH2, VH3, VH4, VH5, VH6 y VH7. En algunos casos, la especificidad puede residir exclusivamente en sólo una de las dos regiones como en anticuerpos de un único dominio de anticuerpos de cadena pesada encontrados en camélidos. Las regiones V suelen ser de aproximadamente 110 aminoácidos de longitud y consisten de tramos relativamente invariables de la secuencia del aminoácido llamadas regiones de cuadro (FR o "regiones sin CDR") de 15-30 aminoácidos separados por regiones más cortas de variabilidad extrema llamada "regiones hipervariables" que tienen 7-17 aminoácidos de longitud. Los dominios variables de cadenas pesadas y ligeras nativas

comprenden cuatro FR, en gran medida adoptando una configuración beta-hoja, conectada por tres regiones hipervariables, que forman bucles. Las regiones hipervariables en cada cadena se mantienen en proximidad cercana por las FR y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión de antígeno de anticuerpos (véase Kabat EA et al., supra). El término "región hipervariable" como se utiliza en este documento se refiere a los residuos del aminoácido de un anticuerpo que se encargan de la unión del antígeno. La región hipervariable consta generalmente de residuos de aminoácido de una "región determinante complementaria" o "CDR", la última siendo de mayor variabilidad de la secuencia y/o implicada en el reconocimiento del antígeno. Para todas las regiones variables la numeración es de acuerdo a Kabat (Kabat EA et al., supra).

Una serie de definiciones de CDR está en uso y se engloba en este documento. La definición de Kabat se basa en la variabilidad de la secuencia y es la más comúnmente utilizada (Kabat EA et al., ibid.). Chothia se refiere en cambio a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia & Lesk J. (1987) Mol Biol, 196: 901-917). La definición de AbM es un compromiso entre las definiciones de Kabat y Chothia y es utilizada por el software de modelado de anticuerpo AbM del Oxford Molecular (Martin ACR et al., (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86:9268–9272; Martin ACR et al., (1991) Methods Enzymol, 203: 121–153; Pedersen JT et al., (1992) Immunomethods, 1: 126–136; Rees AR et al., (1996) In Sternberg M.J.E. (ed.), Protein Structure Prediction. Oxford University Press, Oxford, 141–172). La definición de contacto se ha introducido recientemente (MacCallum RM et al., (1996) J Mol Biol, 262: 732-745) y se basa en un análisis de las estructuras complejas disponibles disponibles en el Protein Databank. La definición de la CDR por IMGT®, el sistema de información internacional ImMunoGeneTics® (http://www.imgt.org) se basa en la numeración de IMGT de todas las inmunoglobulinas y receptor de células T V-REGION de todas las especies (IMGT®, el sistema de información internacional ImMunoGeneTics®; Lefranc MP et al., (1999) Nucleic Acids Res, 27(1): 209-12; Ruiz M et al., (2000) Nucleic Acids Res, 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res, 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res, 31(1): 307-10; Lefranc MP et al., (2005) Dev Comp Immunol, 29(3): 185-203; Kaas Q et al., (2007) Briefings in Functional Genomics & Proteomics, 6(4): 253-64). Todas las regiones determinantes de complementariedad (CDR) según se refieren en la presente invención, se definen preferiblemente como sigue (numeración según Kabat EA et al., supra): LCDR1: 24-34, LCDR2: 50-56, LCDR3: 89-98, HCDR1: 26-35, HCDR2: 50-65, HCDR3: 95-102.

Las "regiones sin CDR" del dominio variable se conocen como regiones de cuadro (FR). Las "regiones sin CDR" de la región VL como se usa en este documento constituyen las secuencias de aminoácidos: 1-23 (FRl), 35-49 (FR2), 57-88 (FR3) y 99-107 (FR4). Las "regiones sin CDR" de la región VH en este documento constituyen las secuencias de aminoácidos: 1-25 (FRl), 36-49 (FR2), 66-94 (FR3) y 103-113 (FR4).

Las CDR de la presente invención pueden abarcar "CDR extendidas", que se basan en las definiciones antes mencionadas y tienen residuos de dominio variable como sigue: LCDR1: 24-36, LCDR2: 46-56, LCDR3:89-97, HCDR1: 26-35, HCDR2:47-65, HCDR3: 93-102. Estas CDR extendidas se numeran así como de acuerdo a Kabat et al., supra. La

"región sin CDR extendida" de la región VL como se usa en este documento constituyen las secuencias de aminoácidos: 1-23 (FR1), 37-45 (FR2), 57-88 (FR3), y 98- aproximadamente 107 (FR4). La "región sin CDR extendida" de la región VH en este documento constituyen las secuencias de aminoácidos: 1-25 (FR1), 37-46 (FR2), 66-92 (FR3), y 103- aproximadamente 113 (FR4).

El término "Fab" o "FAB" o "región Fab" o "región FAB", como se usa en este documento incluye los polipéptidos que comprenden la VH, CH1, VL y regiones de inmunoglobulina constantes de cadena ligera. Fab puede referirse a esta región en aislamiento, o esta región en el contexto de un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de anticuerpo.

El término "Fc" o "región Fc" en este documento incluye el polipéptido que comprende la región constante de una cadena pesada de anticuerpo excepto la primera región de inmunoglobulina de región constante. De esta manera Fc se refiere a las últimas dos regiones de inmunoglobulina de región constante IgA, IgD e IgG y las tres últimas regiones de inmunoglobulina de región constante de IgE e IgM y el N-terminal de bisagra flexible a estas regiones. Para IgA e IgM, Fc puede incluir la cadena J. Para IgG, Fc comprende las regiones de inmunoglobulina Cgamma2 y Cgamma3 (Cγ2 y Cγ3) y la bisagra entre Cgamma1 (Cγl) y Cgamma2 (Cγ2). Aunque los límites de la región Fc pueden variar, la región de Fc de cadena pesada IgG humana se define generalmente para comprender los residuos C226 o P230 a su carboxilo-terminal, en donde la numeración está de acuerdo con el índice EU. Fc puede referirse a esta región en aislamiento o esta región en el contexto de un polipéptido Fc, por ejemplo un anticuerpo.

El término "región constante de inmunoglobulina", como se usa aquí, se refiere a la inmunoglobulina o regiones constantes cadena pesada de anticuerpo de especies humanas o animales y abarca todos los isotipos. Preferiblemente, las regiones constantes de inmunoglobulina son de origen humano y se seleccionan del grupo que consiste de, pero no limitado a: IGHG1 CH1, IGHG2 CH1**,** IGHG3 CH1, IGHG4 CH1, IGHA1 CH1, IGHA2 CH1, IGHE CH1, IGHEP1 CH1, IGHM CH1, IGHD CH1, IGHGP CH1, IGHG1 CH2, IGHG2 CH2**,** IGHG3 CH2, IGHG4 CH2, IGHA1 CH2, IGHA2 CH2, IGHE CH2, IGHEP1 CH2, IGHM CH2, IGHD CH2, IGHGP CH2, IGHG1 CH3, IGHG2 CH3**,** IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHEP1 CH3, IGHM CH3, IGHD CH3, IGHGP CH3, IGHE CH4 e IGHM CH4. “Regiones constantes de inmunoglobulina” se seleccionan del grupo que consta de IGHE CH2, IGHM CH2, IGHG1 CH3, IGHG2 CH3**,** IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHM CH3, IGHD CH3 e IGHGP CH3 humanas. "Regiones constantes de inmunoglobulina" más preferidas se seleccionan del grupo que consta de IGHG1 CH3, IGHG2 CH3**,** IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHM CH3, IGHD CH3 e IGHGP CH3 humanas.

El término "región de unión al epítope" incluye un polipéptido o un fragmento del mismo que tiene la secuencia de aminoácidos mínima para permitir la unión específica de la molécula de inmunoglobulina a uno o más epítopes. Los anticuerpos de origen natural tienen dos regiones de unión de epítope que también se conocen como unión de antígeno o

sitios de combinación o paratopos. Las regiones de unión de epítope en los anticuerpos de origen natural están confinadas dentro de las regiones CDR de los dominios VH y/o VL en donde la unión de epítope que media el aminoácido se encuentran. Además de los anticuerpos de origen natural, los dominios VH o dominios VL artificiales o fragmentos de los mismos y combinaciones de los mismos pueden ser diseñados para proporcionar regiones de unión de epítope (Holt LJ et al., (2003) Trends Biotechnol, 21(11): 484-490; Polonelli L et al., (2008) PLoS ONE, 3(6): e2371). Ejemplos de regiones de unión de epítope basado en no inmunoglobulina se pueden encontrar en los dominios de proteínas artificiales utilizados como "andamio" para el diseño de regiones de unión de epítope (Binz HK et al., (2005) Nat Biotechnol, 23(10): 1257-1268) o miméticos de epítope (Murali R & Greene MI (2012) Pharmaceuticals, 5(2): 209-235). Preferiblemente, el término "región de unión de epítope" incluye la combinación de uno o más dominios variables de cadena pesada y uno o más dominios complementarios variables de cadena ligera que en conjunto forman un sitio de unión que permite la unión específica de la molécula de inmunoglobulina a uno o más epítopes. Los ejemplos de una región de unión al epítope como se ejemplifica en la presente invención incluyen scFv y FAB.

Tal como se utiliza aquí, el término "epítope" incluye un fragmento de un polipéptido o proteína o una molécula no proteína que tiene actividad antigénica o inmunogénica en un animal, preferiblemente en un mamífero y más preferiblemente en un ser humano. Un epítope que tiene actividad inmunogénica es un fragmento de un polipéptido o proteína que provoca una respuesta de anticuerpos en un animal. Un epítope que tiene actividad antigénica es un fragmento de un polipéptido o proteína al que un anticuerpo o polipéptido se une específicamente como se determina por cualquier método bien conocido por un experto en la técnica, por ejemplo mediante inmunoensayos. Los epítopes antigénicos no necesitan ser necesariamente inmunogénicos. Preferiblemente, el término "epítope", como se usa aquí se refiere a una secuencia de polipéptido de al menos aproximadamente 3 a 5, preferiblemente de aproximadamente 5 a 10 o 15 y no más de aproximadamente 1,000 aminoácidos (o cualquier número entero entre éstos), que definen una secuencia que por sí misma o como parte de una secuencia mayor, se une a un anticuerpo generado en respuesta a tal secuencia. No hay límite superior crítico para la longitud del fragmento, que puede comprender casi la longitud completa de la secuencia de proteína, o incluso una proteína de fusión que comprende uno o más epítopes. Un epítope para su uso en la presente invención no se limita a un polipéptido que tiene la secuencia exacta de la porción de la proteína de origen de la que se deriva. Así, el término "epítope" abarca secuencias idénticas a la secuencia nativa, así como modificaciones a la secuencia nativa, tales como deleciones, adiciones y sustituciones (generalmente conservadoras en la naturaleza). Los epítopes de antígenos de proteína se dividen en dos categorías, los epítopes conformacionales y epítopes lineales, basados en su estructura e interacción con el sitio de unión a epítope (Goldsby R et al., (2003) “Antigens (Chapter 3)” Immunology (quinta edición ed.), New York: W. H. Freeman and Company. pp. 57-75, ISBN 0-7167-4947-5). Un epítope conformacional se compone de secciones discontinuas de la secuencia de aminoácidos del

antígeno. Estos epítopes interactúan con el paratopo basado en las características de superficie 3-D y la forma o la estructura terciaria del antígeno. La mayoría de los epítopes son conformacionales. Por el contrario, los epítopes lineales interactúan con el paratopo en base a su estructura primaria. Un epítope lineal está formado por una secuencia continua de aminoácidos del antígeno.

El término "inmunoglobulina heterodimérica" o "fragmento heterodimérico" o "heterodímero" o "heterodímero de cadenas pesadas" como se usa en este documento incluye una molécula de inmunoglobulina o parte que comprende al menos un primer y un segundo polipéptido, como una primera y una segunda región, en donde el segundo polipéptido difiere en la secuencia de aminoácidos desde el primer polipéptido. Preferiblemente, una inmunoglobulina heterodimérica comprende dos cadenas de polipéptido, en donde la primera cadena tiene al menos una región no idéntica a la segunda cadena, y en donde ambas cadenas se ensamblan, es decir, interactúan a través de sus regiones no idénticas. Más preferiblemente, la inmunoglobulina heterodimérica, tiene especificidad de unión para al menos dos ligandos diferentes, antígenos o sitios de unión, es decir, es biespecíficos. La inmunoglobulina heterodimérica como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a anticuerpos biespecíficos de longitud completa, Fab biespecífico, $F(ab')_2$ biespecífico, scFv biespecífico fusionado a una región Fc, diacuerpo fusionado a una región Fc y anticuerpo de dominio fusionado a una región Fc.

El término "inmunoglobulina homodimérica" o "fragmento homodimérico" u "homodímero" u "homodímero de cadenas pesadas" como se usa en este documento incluye una molécula de inmunoglobulina o parte que comprende al menos un primer y un segundo polipéptido, como una primera y una segunda región, en donde el segundo polipéptido es idéntico en la secuencia de aminoácidos al primer polipéptido. Preferiblemente, una inmunoglobulina homodimérica comprende dos cadenas de polipéptido, en donde la primera cadena tiene al menos una región idéntica a la segunda cadena, y en donde ambas cadenas se ensamblan, es decir, interactúan a través de sus regiones idénticas. Preferiblemente, un fragmento de inmunoglobulina homodimérica comprende al menos dos regiones, en donde la primera región es idéntica a la segunda región, y en donde ambas regiones se ensamblan, es decir, interactúan a través de sus interfaces de proteína-proteína.

Para todas las regiones constantes de inmunoglobulina incluidas en la presente invención, la numeración puede ser de acuerdo a IMGT® (IMGT®; supra).

Para todas las regiones constantes de cadena pesada de inmunoglobulina humana CH1, CH2, CH3 seleccionadas del grupo que consiste en IGHG1, IGHG2, IGHG3 e IGHG4, la numeración puede estar de acuerdo con el "sistema de numeración de EU" (Edelman GM et al., (1969) Proc Natl Acad Sci USA, 63(1): 78-85). Una correspondencia completa para las regiones constantes CH1 humanas, bisagra, CH2 y CH3 de IGHG1 se puede encontrar en la base de datos IMGT (IMGT®; supra).

Para la región constante de cadena ligera de inmunoglobulina kappa humana (IGKC), la numeración puede ser de acuerdo con el "sistema de numeración de EU" (Edelman GM et al., supra). Una correspondencia completa para la región CK humana se

puede encontrar en la base de datos IMGT (IMGT®; supra).

Para las regiones constantes de cadena ligera lambda de inmunoglobulina humana (IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 e IGLC7), la numeración puede ser de acuerdo con el "sistema de numeración de Kabat" (Kabat EA et al., supra). Una correspondencia completa para las regiones IGLC humanas se puede encontrar en la base de datos IMGT (IMGT®; supra).

Las regiones constantes de cadena pesada de inmunoglobulina IgG1 humanas a las que se hace referencia en el presente documento tienen los siguientes límites de la región: región CH1 (numeración de EU: 118-215), región 1 γbisagra (numeración de EU: 216-230), región CH2 (numeración de EU: 231-340) y región CH3 (numeración de EU: 341-447). La región CK humana contemplada en el presente documento abarca los residuos 108 a 214 (numeración de EU). Las regiones humanas IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 e IGLC7 referidas en el presente documento abarcan los residuos 108-215 (numeración de Kabat).

Los términos "aminoácido" o "residuo de aminoácido" como se usa en este documento incluye aminoácidos naturales, así como aminoácidos no naturales. Preferiblemente se incluyen aminoácidos naturales.

El término "modificación" o "modificación de aminoácidos" en el presente documento incluye una sustitución de aminoácido, inserción y/o deleción en una secuencia de polipéptido. Los términos "sustitución" o "sustitución de aminoácido" o "sustitución de residuo de aminoácido" como se utiliza aquí se refiere a una sustitución de un primer residuo de aminoácido en una secuencia de aminoácidos con un segundo residuo de aminoácido, mientras que el primer residuo de aminoácidos es diferente del segundo residuo de aminoácidos es decir, el residuo de aminoácido sustituido es diferente del aminoácido que ha sido sustituido. Por ejemplo, la sustitución R94K se refiere a un polipéptido variante, en donde la arginina en la posición 94 se sustituye por una lisina. Por ejemplo 94K indica la sustitución de la posición 94 con una lisina. A los efectos del presente documento, las sustituciones múltiples suelen ser separadas por una barra o una coma. Por ejemplo, "R94K/L78V" o "R94K, L78V" se refiere a una variante doble que comprende las sustituciones R94K y L78V. Por "inserción del aminoácido" o "inserción" según lo utilizado en el presente documento se entiende la adición de un aminoácido en una posición particular en una secuencia de polipéptido de origen. Por ejemplo, inserto -94 señala una inserción en la posición 94. Por "supresión del aminoácido" o "supresión" según lo utilizado en el presente documento se entiende la eliminación de un aminoácido en una posición particular en una secuencia de polipéptidos de origen. Por ejemplo, R94- señala la supresión de la arginina en la posición 94.

En ciertas modalidades, los términos "disminuir", "reducir", o "reducción" en la unión a la proteína A se refiere a una disminución total de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% hasta 100% (eliminación) en la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento a la proteína A detectada por métodos conocidos en la técnica estándar, tales como aquellos descritos aquí, como en comparación con una

parental es decir, inmunoglobulina no modificada o IgG de tipo silvestre o una IgG que tiene la región Fc IgG humana de tipo silvestre. En ciertas modalidades estos términos alternativamente se pueden referir a una disminución total de 10 veces (es decir, 1 log), 100 veces (2 logs), 1000 veces (o 3 logs), 10,000 veces (o 4 logs), o 100,000 veces (o 5 logs).

Los términos "eliminar", "anular", "eliminación" o "anulación" de unión a la proteína A se refiere a una disminución total del 100% en la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento a la proteína A es decir, una pérdida completa de la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento a la proteína A, detectada por métodos conocidos en la técnica estándar, tales como aquellos descritos aquí, en comparación con una parental es decir, inmunoglobulina no modificada o IgG de tipo silvestre o una IgG que tiene la región Fc IgG humana tipo silvestre.

Del mismo modo, los términos "disminuir", "reducir", o "reducción" en la unión a un reactivo de afinidad se refiere a una disminución total de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% , 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% hasta 100% (eliminación) en la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento al reactivo de afinidad detectado por métodos conocidos en la técnica estándar, tales como aquellos descritos aquí, como en comparación con una parental, es decir, inmunoglobulina no modificada o IgG de tipo silvestre, o una IgG que tiene la región Fc IgG humana de tipo silvestre. En ciertas modalidades estos términos alternativamente se pueden referir a una disminución total de 10 veces (es decir, 1 log), 100 veces (2 logs), 1000 veces (o 3 logs), 10,000 veces (o 4 logs), o 100,000 veces (o 5 logs).

Los términos "eliminar", "anular", "eliminación" o "anulación" de unión a un reactivo de afinidad se refiere a una disminución total del 100% en la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento al reactivo de afinidad es decir, una pérdida completa de la unión de una inmunoglobulina modificada o su fragmento al reactivo de afinidad detectado por métodos conocidos en la técnica estándar, tales como aquellos descritos aquí, en comparación con una parental, es decir, inmunoglobulina no modificada o IgG de tipo silvestre o una IgG que tiene la región Fc IgG humana tipo silvestre.

"Anticuerpos biespecíficos" son anticuerpos monoclonales que tienen especificidades de unión para al menos dos antígenos diferentes. En ciertas modalidades, los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos biespecíficos con una o más modificaciones de aminoácidos en la región VH en relación con el anticuerpo parental. En ciertas modalidades, los anticuerpos biespecíficos pueden ser anticuerpos humanos o humanizados. Los anticuerpos biespecíficos también se pueden utilizar para localizar agentes citotóxicos a las células que expresan un antígeno objetivo. Estos anticuerpos poseen un brazo de unión a antígeno objetivo y un brazo que une un agente citotóxico, tal como, por ejemplo, saporina, anti-interferón-α, alcaloide de vinca, cadena A de ricina, metotrexato o hapteno de isótopo radioactivo. Los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpo. Los métodos para hacer anticuerpos biespecíficos son conocidos en la técnica. Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la co-expresión de dos pares de cadena pesada-cadena ligera de

inmunoglobulina, en donde las dos cadenas pesadas tienen diferentes especificidades (Milstein and Cuello, (1983) Nature, 305: 537-40). Debido a la variedad aleatoria de cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de diferentes moléculas de anticuerpo, de las cuales sólo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta, que normalmente se realiza mediante etapas de cromatografía de afinidad, es bastante engorrosa y los rendimientos del producto son bajos. Procedimientos similares se describen en WO1993/08829 y en Traunecker et al, (1991) EMBO J, 10: 3655-9. De acuerdo con un enfoque diferente, las regiones variables de anticuerpo con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación anticuerpo-antígeno) se fusionan las secuencias de región constante de inmunoglobulina. La fusión, por ejemplo, es con una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende al menos parte de la bisagra, las regiones CH2 y CH3. En ciertas modalidades, la primera región constante de cadena pesada (CH1), que contiene el sitio necesario para la unión de cadena ligera, está presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de inmunoglobulina y, si se desea, la cadena ligera de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se co-transfectan en un organismo hospedero adecuado. Esto proporciona flexibilidad en el ajuste de las proporciones mutuas de los tres fragmentos de polipéptido en modalidades cuando las relaciones desiguales de las tres cadenas de polipéptido utilizadas en la construcción proporcionan los rendimientos óptimos. Es, sin embargo, posible insertar las secuencias de codificación para dos o todas las tres cadenas de polipéptido en un vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas de polipéptido en relaciones iguales resulta en rendimientos elevados o cuando las relaciones no son de significación particular.

Los anticuerpos biespecíficos incluyen anticuerpos entrelazados o "heteroconjugados". Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado puede estar acoplado a avidina, el otro a biotina. Dichos anticuerpos, por ejemplo, han sido propuestos para las células del sistema inmune objetivo a las células no deseadas (US 4,676,980) y para el tratamiento de infección por HIV (WO1991/00360, WO1992/00373 y EP03089). Los anticuerpos heteroconjugados pueden hacerse utilizando cualquier método de entrelazamiento conveniente. Los agentes de entrelazamiento adecuados son bien conocidos en la técnica (véase US 4,676,980), junto con un número de técnicas de entrelazamiento. Los anticuerpos con más de dos valencias también se contemplan. Por ejemplo, anticuerpos triespecíficos se pueden preparar (véase Tutt A et al. (1991) J. Immunol. 147: 60-9).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una inmunoglobulina heterodimérica biespecífica o su fragmento o un anticuerpo de longitud completa biespecífico que se une a CD3 y unos antígenos asociados a la enfermedad seleccionados desde dentro de los grupos de: antígenos tumorales, citoquinas, factores de crecimiento vascular y factores de crecimiento linfo-angiogénicos. Preferiblemente la inmunoglobulina heterodimérica biespecífica o su fragmento o el anticuerpo biespecífico se une a CD3 y un antígeno asociado a la enfermedad seleccionado del grupo que consiste de:

CD33, TROP2, CD105, GD2, GD3, CEA, VEGFR1, VEGFR2, NCAM, CD133, CD123, ADAM17, MCSP, PSCA, FOLR1, CD19, CD20, CD38, EpCAM, HER2, HER3, EGFR, PSMA, IgE, Integrina a4b1, CCR5, LewisY, FAP, MUC-1, Wue-1, MSP, EGFRvIII, glicoproteína P, AFP, ALK, proteínas BAGE, CD30, CD40, CTLA4, ErbB3, ErbB4, Mesotelina, OX40, CA125, CAIX , CD66e, cMet, EphA2, HGF/SF , MUC1, fosfatidilserina, TAG-72 , TPBG, β-catenina, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, caspasa-8, CDK4, Ciclina-B1, CYP1B1, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE-1, GAGE-2, GloboH, glipicano-3, GM3, gp100, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE1, MAGE2, MAGE3, MAGE4, MAGE6, MAGE12, MART-1, ML-IAP, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR-85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3 PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, proteínas RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, survivina, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TRP-1, TRP-2, tirosinasa, uroplakina-3, PSMA. Preferiblemente, la inmunoglobulina heterodimérica biespecífica o su fragmento o el anticuerpo biespecífico se une a CD3 y HER2 o CD3 y CD38 o CD3 y OX40.

Proteína A: La proteína A es un componente de pared celular producido por varias cepas de Staphylococcus aureus que consiste en una única cadena de polipéptido. El producto de gen de la proteína A consiste de cinco repeticiones homólogas unidas en una forma de tándem a la pared celular del patógeno. Los cinco dominios son de aproximadamente 58 aminoácidos de longitud y denotan EDABC, cada uno que exhibe la actividad de unión de inmunoglobulina (Tashiro M & Montelione GT (1995) Curr. Opin. Struct. Biol., 5(4): 471-481). Los cincos dominios de unión de inmunoglobulina homólogos se pliegan en un paquete de tres hélices. Cada dominio es capaz de unir proteínas de muchas especies de mamíferos, más notablemente IgG (Hober S et al., (2007) J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 848(1): 40-47). La proteína A une la cadena pesada de la mayoría de las inmunoglobulinas dentro de la región Fc pero también dentro de la región Fab en el caso de la familia VH3 humana (Jansson B et al, (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69-78). La proteína A une IgG de varias especies, incluyendo humano, ratón, conejo y conejillo de indias pero no une IgG3 humana (Hober S et al., (2007) supra). La incapacidad de IgG3 humana para unir la proteína A se puede explicar por las sustituciones de H435R y Y436F en la región Fc de IgG3 humana (numeración de EU, Jendeberg et al., (1997) J. Immunol. Methods, 201(1): 25-34). Además de IgG, la proteína A también interactúa con IgM e IgA.

Entre las subclases de VH humano, VH3 es la única subclase para unir la proteína A (Graille M et al., (2000) Natl. Acad. Sci. USA 97(10): 5399-5404), y los cinco dominios de la proteína A se sabe que unen esta subclase de dominio variable (Jansson B et al, (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69-78. Las inmunoglobulinas basadas en VH3 o sus fragmentos son de gran importancia para la industria biotecnológica. Las moléculas basadas en VH3 han sido ampliamente desarrolladas desde su capacidad para unir la proteína A facilita su pre-selección funcional, y como tal muchas genotecas de despliegue de fago basadas en donador o sintéticas o tecnologías de animales transgénicos utilizadas para el descubrimiento de anticuerpo se basan en la subclase VH3. Además las

moléculas basadas en VH3 son seleccionadas frecuentemente por su buena expresión y estabilidad de las otras subclases de dominio variable de cadena pesada conocidas.

La capacidad de la proteína A para unir anticuerpos con dicha alta afinidad es la principal motivación para su uso a escala industrial de farmacéuticos biológicos. La proteína A utilizada para la producción de anticuerpos en bio-farmacéuticos se produce usualmente de forma recombinante en *E. coli* y funciona esencialmente la misma que la proteína nativa A (Liu HF et al., (2010) MAbs, 2(5): 480-499). Más comúnmente, la proteína A recombinante se une a una resina de cromatografía de fase estacionaria para la purificación de anticuerpos. La unión óptima se produce a pH 8.2, a pesar de que la unión también es buena en condiciones neutras o fisiológicas (pH 7.0-7.6). La elución se consigue normalmente mediante el cambio de pH hacia un pH ácido (glicina-HCl, pH 2.5-3.0). Esto disocia efectivamente la mayoría de las interacciones de unión proteína-proteína y anticuerpo-antígeno sin afectar de forma permanente la estructura de la proteína. Sin embargo, algunos anticuerpos y proteínas son dañados por un pH bajo y es mejor neutralizar inmediatamente después de la recuperación por la adición de 1/10a volumen de regulador de pH alcalino tal como Tris-HCl 1M, pH 8.0 para minimizar la duración de tiempo en la condición de pH bajo.

Hay varias resinas de cromatografía de proteína A comercialmente disponibles. Las principales diferencias entre estos medios son del tipo de matriz de soporte, modificación de ligando de proteína A, tamaño de poro y tamaño de partícula. Las diferencias en estos factores dan lugar a diferencias en la compresibilidad, químicas y robustez física, resistencia a la difusión y la capacidad de unión de los adsorbentes (Hober S et al., (2007), supra). Los ejemplos de resinas de cromatografía de proteína A incluyen pero no se limitan a la resina de proteína A MabSelect SuRe™ y resina de proteína A MabSelect™ de GE Healthcare tal como se utiliza en los ejemplos.

El término "cromatografía" se refiere a cromatografía líquida de proteína e incluye cromatografía líquida de proteína rápida (FPLC), que es una forma de cromatografía líquida que frecuentemente se utiliza para analizar o purificar mezclas de proteínas. Al igual que en otras formas de cromatografía, la separación es posible porque los diferentes componentes de una mezcla tienen diferentes afinidades por dos materiales, un fluido en movimiento (la fase móvil) que pasa a través de un sólido poroso (la fase estacionaria). En FPLC, la fase móvil es una solución acuosa, o "regulador de pH". El caudal de regulador de pH se puede operar bajo un flujo por gravedad o controlado por una bomba de desplazamiento positivo que normalmente se mantiene a una tasa constante, mientras que la composición del regulador de pH se puede variar mediante la elaboración de fluidos en diferentes proporciones de dos o más reservorios externos. La fase estacionaria es una resina compuesta de perlas, por lo general de agarosa entrelazada, empacadas en un vaso cilíndrico o columna de plástico. Las resinas FPLC están disponibles en un amplio intervalo de tamaños de perla y ligandos de superficie dependiendo de la aplicación.

El procedimiento de "cromatografía de afinidad" implica el uso de un reactivo de afinidad como ligandos que se entrelazan a la fase estacionaria y que tienen afinidad de

unión para moléculas específicas o una clase de moléculas. Los ligandos pueden ser biomoléculas, como proteínas o ligandos pueden ser moléculas sintéticas. Ambos tipos de ligando tienden a tener una buena especificidad. El ligando de proteína más comúnmente usado en la producción es la proteína A del reactivo de afinidad. En la cromatografía de afinidad cuando la solución (por ejemplo, un sobrenadante celular crudo que contiene una proteína de interés) se carga en la columna la proteína objetivo generalmente se adsorbe mientras que permite a los contaminantes (otras proteínas, lípidos, carbohidratos, ADN, pigmentos, etc.) pasar a través de la columna. El adsorbente por sí mismo está normalmente empacado en una columna de cromatografía; aunque la etapa de adsorción se puede realizar mediante el uso del adsorbente como una suspensión agitada en el modo de unión de lote. La siguiente etapa después de la adsorción es la etapa de lavado, en la que el adsorbente se lava para eliminar los contaminantes residuales. La proteína unida se eluye a continuación, en una forma semi-pura o pura. La elución se consiguió normalmente mediante el cambio del regulador de pH o composición salina de manera que la proteína ya no puede interactuar con el ligando inmovilizado y se libera. En algunos casos la proteína de interés no puede unir la resina de afinidad y la cromatografía de afinidad se dirige a la unión de contaminantes no deseados y la fracción no unida por lo tanto se recolecta para aislar la proteína de interés. La cromatografía de afinidad puede realizarse en un lecho fijo o un lecho fluidizado.

El término "cromatografía de modo gradiente" se refiere a un método de cromatografía en donde la proporción del regulador de pH de "elución" (regulador de pH B) se aumenta de 0% a 100% de una manera gradual o por etapas.

Los términos "cromatografía de modo captura-elución" o "modo de purificación de captura-elución" o "purificación de captura-elución" se refiere a un método de cromatografía en donde la proporción del regulador de pH de "elución" (regulador de pH B) no se incrementa de 0% a 100 % de una manera gradual o por etapas, sino más bien directamente aplicado a un 100% después de la captura y opcionalmente un paso de lavado con regulador de pH de ejecución (regulador de pH A).

Desarrollo de CD3 de direccionamiento de inmunoglobulina heterodimérica

La presente invención proporciona una región de unión de epítope que une el complejo de proteína CD3 que comprende las CDR de cadena pesada y ligera como se describe supra y que comprende además una región de cuadro variable de cadena pesada que es el producto de o derivado de un gen humano IGHV3-23*04 (SEQ ID NO: 22). La región de cuadro variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino OKT3 correspondiente que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18. Preferiblemente la modificación de aminoácido es una substitución del aminoácido. Por lo general, no más de siete, preferiblemente no más de seis, preferiblemente no más de cinco, preferiblemente no más de cuatro, más preferiblemente no más de tres, aún más preferiblemente no más de dos, más preferiblemente no más de una de las modificaciones del aminoácido se realizan dentro de una región de cuadro. En

algunas modalidades, la presente descripción proporciona una región de unión de epítope que se une al complejo de proteína CD3, en donde la modificación de aminoácido de las regiones de cuadro de la región variable de cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido en la posición de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de: 34, 48, 49, 58, 69, 71 y 73 y en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica de acuerdo con la numeración de Kabat. Preferiblemente, las sustituciones de aminoácido de las regiones de cuadro de la región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste de: I34M, V48I, A49G, R58N, R58Y, I69L, A71T y T73K. La sustitución de aminoácido preferida de las regiones de cuadro de la región variable de cadena pesada son en las posiciones de aminoácido seleccionadas del grupo que consiste de 34, 49 y 71. Las sustituciones de aminoácido más preferidas de las regiones de cuadro de la región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste de I34M, A49G y A71T.

En un aspecto adicional, la región de unión de epítope del primer polipéptido que une el complejo de proteína CD3 comprende una región de cuadro variable de cadena ligera que es el producto de o derivado de un gen humano seleccionado del grupo que consiste de: IGKV1-39*01 (SEQ ID NO: 23) e IGKV3-20*01 (SEQ ID NO: 24). La región de cuadro variable de cadena ligera comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de cuadro correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente OKT3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. Preferiblemente la modificación de aminoácido es una substitución del aminoácido. Normalmente, no más de ocho, preferiblemente no más de siete, preferiblemente no más de seis, preferiblemente no más de cinco, preferiblemente no más de cuatro, más preferiblemente no más de tres, incluso más preferiblemente no más de dos, más preferiblemente no más de una modificaciones de aminoácido se realizan dentro de una región de cuadro. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una región de unión de epítope que se une al complejo de proteína CD3, en donde la modificación de aminoácido de las regiones de cuadro de la secuencia de región variable de cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido en la posición de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de: 4, 33, 34, 46, 47, 66, 71 y 96. Preferiblemente, las sustituciones de aminoácido de las regiones de cuadro de la región variable de cadena ligera se seleccionan del grupo que consiste de: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y y P96F. La sustitución de aminoácido preferida de las regiones de cuadro de la región variable de cadena ligera es en las posiciones de aminoácido seleccionadas del grupo que consiste de 4, 46 y 47. Las sustituciones de aminoácido más preferidas de las regiones de cuadro de la región variable de cadena ligera se seleccionan del grupo que consiste de M4L, L46R, L47W y F71Y. En algunas modalidades, la región de unión de epítope del primer polipéptido que se une al complejo de proteína CD3 puede comprender modificaciones de aminoácido de las regiones de cuadro de la secuencia de región variable de cadena pesada como se indica anteriormente y modificaciones de aminoácido de las regiones de cuadro de la secuencia de región variable de cadena ligera como se establece anteriormente.

La presente descripción también proporciona un anticuerpo o su fragmento

que se une al complejo de proteína CD3 que comprende una secuencia de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 27 a 38, 64-68 y 359, preferiblemente seleccionada que consiste de SEQ ID NO: 359. La presente descripción también proporciona un anticuerpo o su fragmento que se une al complejo de proteína CD3 que comprende una secuencia de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 39 a 47, 69 a 90 y 360, preferiblemente que consiste de SEQ ID NO: 360.

Teniendo en cuenta que cada una de estas secuencias de región variable de cadena pesada y ligera puede unirse al complejo de proteína CD3, las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera pueden ser "mezcladas y combinadas" para crear moléculas de unión anti-CD3 de la invención. La unión de CD3 de dichos anticuerpos "mezclados y combinados" se puede probar usando los ensayos de unión descritos, por ejemplo, en los ejemplos.

Ingeniería de la región constante de inmunoglobulina para promover la formación de heterodímero sobre la formación de homodímero

Los métodos para producir inmunoglobulinas heterodiméricas son conocidos en la técnica y uno de los métodos más simples se basa en la expresión de las dos cadenas de inmunoglobulina distintas en una sola célula (WO95/33844, Lindhofer H & Thierfelder S). Sin ingeniería, este método directo está limitado por la formación de especies homo-diméricas sobre el heterodímero de interés (Kufer P et al., (2004) Trends Biotechnol, 22 (5): 238-244). Cuando se utilizan tecnologías complementarias que mejorarán la heterodimerización de cadena pesada (Merchant AM et al., (1998) Nat Biotechnol, 16 (7): 677-681), mayor producción de heterodímero se puede lograr pero aún resulta en la producción de una cantidad significante de homo-dímeros indeseables (Jackman J et al, (2010). J Biol Chem., 285(27): 20850-9, Klein C et al., (2012) MAbs, 4(6): 653-63). La presente invención por lo tanto utiliza el método descrito por la tecnología BEAT® (publicación de PCT No: WO2012/131555), que se basa en un concepto único de bio-mimetismo que exhiben heterodimerización superior sobre los métodos de la técnica anterior. La tecnología BEAT se basa en un intercambio de interfaz entre pares de dominio de inmunoglobulina homo o heterodimérica de origen natural para crear nuevos heterodímeros que pueden usarse como bloques de construcción para los anticuerpos biespecíficos basados en Fc.

En un aspecto, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o su fragmento que comprende el primero y segundo polipéptidos que comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio de CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®), y en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 84.4 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y

90 (numeración IMGT®).

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o su fragmento, en donde el primero y segundo polipéptidos comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio de CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 88 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86 y 90 (numeración de IMGT®), y en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 85.1 y/o 86 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 88 y 90 (numeración IMGT®), en donde el residuo de aminoácido sustituido en la posición 88 en la primera región constante de inmunoglobulina diseñada está interactuando con el residuo de aminoácido sustituido en la posición 85.1 y/o 86 en la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica de acuerdo con la numeración de IMGT®.

Preferiblemente, el residuo de aminoácido que está sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada en la posición 88 es 88W y sus sustituciones de aminoácido conservativas, en donde la posición de aminoácido está indicada de acuerdo con la numeración de IMGT®. Más preferiblemente, el residuo de aminoácido que está sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada en la posición 88 es 88W y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de: 3A, 20V, 20T, 20A, 20N, 20Q, 20E, 20S, 20K, 20W, 22A, 22G, 22T, 22L, 22I, 22V, 26R, 26Q, 26T, 26K, 26V, 26S, 26N, 26E, 79Y, 85.1T, 85.1M, 85.1A, 85.1S, 85.1R, 85.1H, 85.1K, 85.1F, 85.1C, 85.1N, 85.1W, 86S, 86I, 86T, 86H, 86Q, 86V, 86W, 86Y, 86F y 90N, en donde la posición del aminoácido está indicada de acuerdo con la numeración de IMGT®.

Preferiblemente, el residuo de aminoácido que está sustituido en la posición 85 y 86 en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de: 85.1A, 85.1S, 85.1C y 86S y sus sustituciones de aminoácido conservativas (numeración de IMGT®). Más preferiblemente, el residuo de aminoácido que está sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de: 85.1A, 85.1S, 85.1C y 86S y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de: 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 26T, 81D, 84L, 84.2E, 88R y 90R y sus sustituciones de aminoácido conservativas (numeración de IMGT®).

En una modalidad preferida el residuo de aminoácido que está sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada en la posición 88 es 88W y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz

de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada es: 3A, 20K, 22V, 26T, 79Y, 85.1S, 86V y 90N y, en donde los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada en las posiciones 85.1 y 86 son 85.1A, 85.1S o 85.1A y 86S y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada es: 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 26T, 81D, 84L, 84.2E, 84.4Q, 88R y 90R (numeración de IMGT®).

En una modalidad alternativa, la presente invención proporciona una inmunoglobulina heterodimérica o su fragmento, en donde el primero y segundo polipéptidos comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio de CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 20 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 y, en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 26 y en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 22, 27, 79, 81, 84, 85.1, 86, y 88, en donde el residuo de aminoácido sustituido en la posición 20 en la primera región constante de inmunoglobulina diseñada está interactuando con el residuo de aminoácido sustituido en la posición 26 en la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada,

en donde la posición de aminoácido de cada miembro de grupo se indica de acuerdo con la numeración de IMGT®.

Preferiblemente, los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la primera cadena de inmunoglobulina diseñada comprenden los residuos de aminoácido en las posiciones 20 y 22, y opcionalmente un residuo de aminoácido adicional en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 86, 88 y 90 y, en donde los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la segunda cadena de inmunoglobulina diseñada comprenden los restos de aminoácido en las posiciones 26 y en una posición adicional seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 86, 88 y 90, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica de acuerdo con la numeración de IMGT®. Preferiblemente, los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la primera cadena de inmunoglobulina diseñada comprenden los residuos de aminoácido en las posiciones 20 y 22, y opcionalmente un residuo de aminoácido adicional en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 86, 88 y 90 y, en donde los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la segunda cadena de inmunoglobulina diseñada comprenden los residuos de aminoácido en las posiciones 26 y 86 y opcionalmente en una posición adicional seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 88 y 90, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica de acuerdo con la numeración de IMGT®.

Más preferiblemente el residuo de aminoácido que está sustituido en la

posición 20 en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de 20V, 20T, 20A, 20N, 20Q, 20K, 20S, 20W y 20E y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de 3A, 22A, 22G, 22L, 22I, 22V, 22T, 26K, 26R, 26Q, 26T, 26V, 26S, 26N, 26E, 79Y, 85.1W, 85.1F, 85.1T, 85.1M, 85.1A, 85.1S, 85.1R, 85.1H, 85.1K, 85.1C, 85.1N, 86W, 86Y, 86S, 86I, 86H, 86Q, 86V, 86T, 86F, 88Q, 88L, 88V, 88R, 88E, 88T, 88I, 88Y, 88K, 88W y 90N, y en donde el residuo de aminoácido que está sustituido en la posición 26 en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada se selecciona del grupo que consiste de 26T y 26E y sus sustituciones de aminoácido conservativas, en donde la posición del aminoácido está indicada de acuerdo con la numeración de IMGT®.

En una modalidad más preferida el residuo de aminoácido que está sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada en la posición 20 es 20K y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la primera región constante de inmunoglobulina diseñada es 3A, 22V, 26T, 79Y, 85.1S, 86V, 88W y 90N y, en donde los residuos de aminoácido que están sustituidos en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada en la posición 26 es 26T y en donde el residuo de aminoácido adicional sustituido en la interfaz de proteína-proteína de la segunda región constante de inmunoglobulina diseñada es 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 81D, 84L, 84.2E, 84.4Q, 85.1C/S/A, 86S, 88R y 90R (numeración de IMGT®).

<u>Desarrollo de CD3 de direccionamiento de inmunoglobulinas heterodiméricas y un antígeno asociado con la enfermedad</u>

Como primer paso (ejemplo 1), las sustituciones que reducen o anulan la unión a la proteína A se sometieron a ensayo en inmunoglobulinas homodiméricas basadas en fragmentos FAB o scFv. Se encontró que la presencia de un dominio de cadena pesada variable de la subclase VH3 dentro de la cadena pesada que tiene sustituciones para reducir o no la unión a la proteína A, obstaculiza cualquiera de los métodos de afinidad diferencial basados en la proteína A. Las soluciones a estos impedimentos importantes se encontraron en las formas de sustituciones de cuadro que reducen o anulan la unión de proteína A a la subclase VH3 para los métodos de afinidad diferencial basados en la proteína A.

En un segundo paso (ejemplo 2.1), un anticuerpo humanizado que dirige CD3 humano (subunidad épsilon) se generó mediante el injerto de CDR de un anticuerpo anti-CD3 de murino en cuadros de línea germinal humana IGVH3-23 e IGVK1 o IGVK3. Las mejores variantes humanizadas tienen el sitio de unión de proteína A presente en su dominio VH anulado usando una sustitución G65S o N82aS (numeración de Kabat). Estas variantes se formatearon como fragmentos FAB o scFv.

En un tercer paso, los sitios de unión de antígeno de antígenos asociados con enfermedad de direccionamiento de anticuerpo se generan. CDR de anticuerpos murino

podrían injertarse en los cuadros de línea germinal humana IGVH3-23 e IGVK1 (ejemplos 2.3, 2.4 y 2.6-2.10). Alternativamente CDR de anticuerpos aislados de genotecas de despliegue de fago podrían basarse en la subclase de dominio variable VH3 o injertados en los cuadros de línea germinal humana IGVH3-23 e IGVK1 (ejemplos 2.5 y 2.6). El sitio de unión de proteína A en el dominio VH de la región de unión al epítope se anula usando las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat).

En un cuarto paso, los anticuerpos heterodiméricos se producen basados en la tecnología BEAT® (como se describe en WO2012/131555) en la que el anticuerpo anti-CD3 del ejemplo 2.1 y la región de unión de epítope del antígeno asociado con la enfermedad como se describe en los ejemplos 2.2-2.10 se usaron en un formato scFv-FAB o viceversa (ejemplo 3.1). Dado que una diferencia en el número de sitios de unión de proteína A entre las especies homo y heterodiméricas se puede utilizar para aislar las especies heterodiméricas por cromatografía de proteína A, los anticuerpos biespecíficos de la presente invención se diseñaron para resultar en una de los dos especies homodiméricas que no tienen el sitio de unión de proteína A y por lo tanto la no unión a la resina de proteína A. Además, con el fin de mejorar el perfil de seguridad de los anticuerpos BEAT, la unión del receptor Fc se reduce o se elimina mediante el diseño de las dos sustituciones L234A y L235A (numeración de EU) en la región de bisagra inferior de la región Fc.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos

Construcción de vectores de expresión para la expresión transitoria de células de mamífero

Los ADNc que codifican las diferentes cadenas de polipéptido en parte o en su totalidad fueron primero sintetizados génicamente por GENEART AG (Regensburg, Alemania) y modificados por técnicas de biología molecular convencionales. Los productos de PCR fueron digeridos con enzimas de restricción de ADN apropiados, purificados y ligados en un plásmido pcADN3.1 modificado (Invitrogen AG, Zug, Suiza) que lleva un promotor de CMV y una poliadenilación de la hormona bovina (poli(A)) previamente digerida con las mismas enzimas de restricción de ADN. Todas las cadenas de polipéptidos se ligaron independientemente en este vector de expresión donde la secreción fue impulsada por el péptido líder VJ2C murino.

Expresión de proteínas recombinantes

Los anticuerpos, proteínas de fusión ScFv-Fc, anticuerpos BEAT y antígenos se expresaron como se describe a continuación a menos que se indique lo contrario. Para la expresión transitoria, cantidades iguales de cada vector de cadena diseñada se co-transfectaron en células HEK293-EBNA adaptadas en suspensión (normas ATCC-LGL, Teddington, RU; Cat. No: CRL-10852) usando polietilenimina (PEI; Sigma, Buchs, Suiza).

Típicamente, 100 ml de células en suspensión a una densidad de 0.8-1.2 millones de células por ml se transfectan con una mezcla de ADN-PEI. Cuando los vectores de expresión recombinante que codifican cada gen de cadena diseñada se introducen en las células hospederas, el constructo de inmunoglobulina se produce mediante el cultivo adicional de las células durante un período de 4 a 5 días para permitir la secreción en el medio de cultivo (EX-CELL 293, medio libre de suero-HEK293 (Sigma), suplementado con ácido plurónico 0.1%, glutamina 4 mM y 0.25 µg/ml de geneticina). Los sobrenadantes de cultivo libres de células que contienen las inmunoglobulinas secretadas se prepararon por centrifugación seguido de filtración estéril y utilizados para un posterior análisis.

Cromatografía de afinidad diferencial de la proteína A (Ejemplo 1)

Purificación del fragmento Fc 133 e inmunoglobulinas scFv-Fc homodiméricas

Cromatografía en modo de captura-elución

Los sobrenadantes se acondicionaron con 0.1 volumen (V) de 1 M Tris-HCl pH 8.0 antes de la purificación. La proteína G Sepharose™ 4 Fast Flow (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza; número de catálogo 17-0618-01) se añadió a sobrenadantes condicionados. Las mezclas se incubaron durante la noche a 4°C. Después de la incubación, las proteínas unidas se lavaron con 10CVs de PBS pH 7.4, se eluyeron con 4 volúmenes de columna (CV) de 0.1 M de glicina pH 3.0 y se neutralizó con 0.1 V de 1 M Tris-HCl pH 8.0. El sobrenadante, fluyen a través y las fracciones de elución se analizaron en condiciones no reducidas por SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris al 4-12% de acrilamida, Invitrogen AG, Basilea, Suiza).

Cromatografía en modo de gradiente

Posterior a la producción, los sobrenadantes de cultivo de células que contienen el fragmento Fc 133 se purificaron por primera vez en cromatografía en modo de captura-elución utilizando proteína G Sepharose™ 4 Fast Flow (arriba). El material eluido de la cromatografía en modo de captura-elución se cargó posteriormente en una columna de proteína A de 1 ml HiTrap™ MabSelect SuRe™ (mutantes del sitio de unión de la proteína A). La columna se pre-equilibró en regulador de pH de citrato de fosfato0.2M pH 8.0 y operó en un sistema de cromatografía ÄKTApurifier™ (columna e instrumento de GE Healthcare Europe GmbH; catálogo de la columna No: 11-0034-93) a un caudal de 1 ml/min. La elución se realizó con un gradiente lineal de pH combinando diversas cantidades de dos reguladores de pH (regulador de pH de ejecución (A): regulador de pH de citrato fosfato 0.2 M de pH 8.0 y regulador de pH de elución (B): regulador de pH de citrato fosfato 0.04 M de pH 3.0. El gradiente lineal fue de 0% de B a 100% de B en cinco volúmenes de columna (CV). Las fracciones eluidas se neutralizaron con 0.1 V de 1 M Tris-HCl pH 8.0. El sobrenadante, fluyen a través y las fracciones de elución se analizaron en condiciones no reducidas por SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris al 4-12% de acrilamida, Invitrogen AG, Basilea, Suiza).

Purificación de las inmunoglobulinas FAB-Fc homodiméricaa y fragmentos FAB.

Posterior a la producción, los sobrenadantes de cultivo de células se acondicionaron con 0.1 V de 1M Tris-HCl pH 8.0. Se añadió resina de proteína L (Genescript, Piscataway, E.U.A.) al sobrenadante acondicionado y se incubó durante la noche a 4°C. Después de la incubación, las proteínas unidas se lavaron con diez CV de PBS pH 7.4, eluyeron con 4CVs de glicina 0.1 M pH 3.0, y, finalmente, se neutralizaron con 0.1 V de 1 M Tris-HCl pH 8.0. Para evaluar la unión de la proteína A, FAB purificado de proteína L se inyectaron en una columna de 1 ml HiTrap MabSelect™ (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza) a pH 8.0 (ácido cítrico/regulador de pH Na_2HPO_4). La elución se realizó con un gradiente lineal de pH combinando diversas cantidades de dos reguladores de pH (regulador de pH de ejecución (A): regulador de pH de citrato fosfato 0.2 M de pH 8.0 y regulador de pH de elución (B): regulador de pH de citrato fosfato 0.04 M con pH 3.0). El gradiente lineal fue de 0% de B a 100% B en 5 CV. Las fracciones eluidas se neutralizaron con 0.1 V de 1M Tris-HCl pH 8.0. El sobrenadante, fluyen a través y las fracciones de elución se analizaron en condiciones no reducidas por SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris al 4-12% de acrilamida, Invitrogen AG, Basilea, Suiza).

Purificación y ensayo de inmunoglobulinas FAB-Fc y scFv-Fc homodiméricas basadas en VH3 abrogadas para la unión de la proteína A en sus dominios Fc y VH3.

El esquema de purificación incluye una cromatografía en modo de captura-elución seguido de una cromatografía en modo de gradiente de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Cromatografía de afinidad diferencial de la proteína A (ejemplos 1 y 3)

En la producción posterior, los sobrenadantes libres de células se cargaron en una columna de proteína A de 1 ml HiTrap™ MabSelect SuRe™ pre-equilibrada en regulador de pH de fosfato citrato 0.2 M con pH 6,0 y operado en un sistema de cromatografía ÄKTApurifier™ (ambos de GE Healthcare Europe GmbH; columna cat. No: 11-0034-93) a un caudal de 1 ml/min. El regulador de pH de ejecución fue regulador de pH de citrato fosfato 0.2 M pH 6. La elución del heterodímero de interés se realizó con regulador de pH de citrato de sodio 20 mM con pH 4, mientras que las especies homodiméricas se eluyeron con 0.1 M glicina, pH 3.0. La elución fue seguida por la lectura de DO a 280 nm; la fracción que contiene el heterodímero de interés se combinó y se neutralizó con 0.1 volúmenes de Tris 1M pH 8.0 (Sigma). El sobrenadante, fluyen a través y las fracciones de elución se analizaron en condiciones no reducidas por SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris al 4-12% de acrilamida, Invitrogen AG, Basilea, Suiza).

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Las estabilidades térmicas de anticuerpos se compararon mediante medidas calorimétricas. Las mediciones calorimétricas se llevaron a cabo en un microcalorímetro diferencial de exploración VP-DSC (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza). El volumen de la célula era de 0.128 ml, la velocidad de calentamiento era de 1°C/min, y el exceso de presión se mantuvo en 441.2 kPa. Todos los fragmentos de proteína fueron utilizados en una concentración de 1-0.5 mg/ml en PBS (pH 7.4). Se estimó la capacidad calorífica molar de cada proteína en comparación con las muestras duplicadas con regulador de pH idéntico del cual se había omitido la proteína. Las capacidades caloríficas molares parciales y las curvas de fusión fueron analizadas empleando procedimientos estándar. Los termogramas fueron corregidos en la línea base y la concentración normalizada antes de ser analizados además mediante un modelo de estado no-dos en el software Origin v7.0.

Se sabe de los perfiles de fusión esperados para las subclases de IgG humana (Garber E & Demarest SJ (2007) Biochem Biophys Res Commun, 355(3): 751-7) y todos los perfiles han demostrado que contienen tres transiciones de despliegue correspondientes al despliegue independiente de los dominios CH2, CH3 y FAB. De las cuatro subclases de IgG humana, IGHG1 tiene el dominio más estable CH3 (~85°C); mientras que otros dominios CH3 de subclases son menos estables, aunque ninguno de ellos se sabe que funda por debajo de 70°C. Del mismo modo, todas las subclases se sabe que tienen una temperatura de fusión de ~70°C para el dominio CH2.

Evaluación de la pureza por electroforesis en gel capilar (ejemplo 3.2)

Preparación de la muestra no reducida

40 µg de muestra de proteína desalada se regularon en regulador de pH de muestra SDS (Beckman Coulter Internacional S.A., Nyon, Suiza; Kit d epureza IgG, Cat. No: A10663) que contiene yodoacetamida 5 mM (Sigma). Se añadió un patrón interno de 10-kDa a las muestras. Las mezclas de muestra se calentaron a 70°C durante 10 minutos.

Electroforesis en gel capilar

Después de la preparación de la muestra, las muestras se realizaron en un ProteomeLab PA 800 (Beckman Coulter Internacional S.A., Nyon, Suiza) equipado con un detector de arreglo de fotodiodos (DAD), fijado en 220 nm. Los capilares de sílice fusionados sin cubierta de 50 micras ID × 30.2 cm (20.2 cm de longitud efectiva para el detector) se utilizaron como medio de separación. La inyección de la muestra y la separación se realizaron en voltajes constantes de 5 y 15 kV, respectivamente, con polaridad inversa en regulador de pH de gel de peso molecular-SDS. Los datos se registraron en una proporción de 2 Hz y la corriente se mantuvo estable durante la separación. La capilaridad y las muestras fueron termo-establecidas a 25°C.

Mediciones de afinidad por SPR (Ejemplo 1)

Prueba SPR de fragmentos FAB abrogados por la unión de la proteína A

El ADNc que codifica la región extracelular de HER2 humana fusionada a un fragmento Fc IGHG1 se clonó en un vector de expresión similar a los vectores de expresión pesada y ligera descritos anteriormente y transfectados transitoriamente en células HEK293E utilizando el método PEI (véase la publicación PCT No: WO2012131555). Los sobrenadantes se acondicionaron con 0.1 V de 1M Tris-HCl pH 8.0 y el antígeno purificado por cromatografía de proteína A de captura-elución como se describe en el ejemplo 1. Para los experimentos de SPR, se utilizó un chip sensor de anticuerpo anti-humano de ratón monoclonal IgG (Fc), esto permitió la captura del antígeno HER2 recombinante fusionado Fc en la orientación correcta (Kit d ecaptura de anticuerpo humano, número de catálogo BR-1008-39, GE Healthcare Europe GmbH). Las mediciones se registraron en un instrumento BIAcore™ 2000 (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza). Diferentes diluciones de anti-HER2 FAB (50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.57, 0.78, 0.39 nM) se inyectaron sobre el chip sensor por 4 min en 30 µl/min. Para cada medición, después de siete minutos de disociación, se inyectó una solución 3 M $MgCl_2$ durante 1 minuto a 30 µl/min para regeneración. Los datos (sensograma: fc2-fc1) se ajustaron con una 1:1 de Langmuir. Para tener en cuenta las variaciones experimentales en HER2-Fc capturados al principio de cada medición, el valor Rmáx se estableció para ser local en todos los ajustes. Las mediciones se realizaron por duplicado e incluyeron muestras de concentración cero para hacer referencia. Los valores Chi2 y residuales se utilizaron para evaluar la calidad de un ajuste entre los datos experimentales y modelos individuales de unión.

Mediciones de afinidad por SPR (Ejemplos 2 y 3)

El análisis SPR fue utilizado para medir las constantes de velocidad de asociación y disociación para la cinética de unión de los diferentes anticuerpos (anticuerpos humanizados y murino). La cinética de unión de los anticuerpos se midieron en un instrumento BIAcore 2000 (BIAcore-GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza) a temperatura ambiente y se analizaron con el software BIAevaluation (versión 4.1, BIAcore-GE Healthcare Europe GmbH). Las mediciones se realizaron en chips sensores CM5 (GE Healthcare Europe GmbH, Cat. No: BR-1000-14) acoplado individualmente con el ligando de interés usando un kit de acoplamiento de amina comercial (GE Healthcare Europe GmbH, Cat. No: BR-1000-50). El ligando d eproteína G es de Pierce (Thermo Fisher Scientific-Perbio Science S.A., Lausanne, Suiza, Cat. No: 21193).

Los datos (sensograma: fc2-fc1) se ajustaron con un modelo 1:1 de Langmuir con o sin transferencia de masa, como se indica. En los experimentos de captura, para considerar las variaciones experimentales al comienzo de cada medición, el valor Rmáx se establece para ser local en todos los ajustes. Los tiempos de disociación fueron de al menos 350 segundos. Las mediciones se realizaron por triplicado e incluyeron muestras de concentración cero para hacer referencia. Los valores Chi2 y residuales se utilizaron para evaluar la calidad de un ajuste entre los datos experimentales y modelos individuales de unión.

Mediciones de afinidad en células HPB-ALL por FACS

Células HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, Alemania, Cat. No: ACC483) se utiliza como línea de células CD3 positivas para la tinción de FACS. HPB-ALL se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con 10% de FCS y 100 U/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomicina. 100 µl de serie de dilución del anticuerpo OKT3 quimérico y variantes humanizadas se incubaron con $4x10^5$ células HPB-ALL en PBS suplementado con 1% de BSA y 0.1% de azida de sodio (referida como regulador de pH FACS) durante 45 min en hielo. Una IgG1 humana irrelevante se utilizó como control de isotipo y el anticuerpo OKT3 quimérico como control positivo. Después del lavado, las células se incubaron con una dilución 1/200 de Fc-PE anti-humano (eBioscience, Viena, Austria) durante 45 minutos en hielo. Después, las células se lavaron de nuevo y se resuspendieron en regulador de pH FACS 200 ul. La fluorescencia media relativa de cada muestra se midió en FACSCalibur (BD Biosciences, Allschwil, Suiza) y los resultados se resumen en la figura 9 como la tinción relativa de HBP-ALL en comparación con el anticuerpo OKT3 quimérico.

Líneas celulares para los ensayos *in vitro*

Líneas celulares positivas HER2 humanas

El antígeno HER2 que expresan células humanas se han descrito en la publicación PCT No: WO2010108127. Las líneas celulares humanas positivas HER2 en el presente documento son las siguientes:

BT474 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: HTB-20)

Condiciones de cultivo: medio RPMI suplementado con FBS inactivado por calor 10%, penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 10378-016), solución de piruvato sódico al 1% (PAA Laboratories, Pasching, Austria; Cat. No: S11-003), aminoácidos no esenciales 1% MEM (PAA Laboratories, Cat. No: M11-00dsmz3) y 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, Cat. No: 35050-038) en un matraz de cultivo de tejido de 150 cm^2 (TPP, Trasadingen, Suiza; Cat. No: 90150). Las células se pasaron dos veces por semana.

JIMT-1 (DSMZ, Braunschweig, Alemania, Cat. No: ACC589)

Condiciones de cultivo: medio esencial modificado de Dulbeco (DMEM (1X)) + GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, Cat. No: 31966-012), medio suplementado con FBS inactivado por calor 10%, penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 10378-016), solución de piruvato sódico al 1% (PAA Laboratories, Cat. No: S11-003), aminoácidos no esenciales 1% MEM (PAA Laboratories, Cat. No: M11-003) y 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, Cat. No: 35050-038). Las células se pasaron dos a tres veces por semana.

MDA-MB-231 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: HTB-26).

Condiciones de cultivo: mismas condiciones de cultivo como JIMT-1.

HT-1080 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-121).

Condiciones de cultivo: las células HT1080 se cultivaron en medio EMEM suplementado con FBS inactivado por calor 10%, penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 10378-016), y glutamina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 25030-024). Las células se cultivaron en división tres veces a la semana (dilución 1 en 6).

NCI-N87 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CRL-5822).

Condiciones de cultivo: las células NCI-N87 se cultivaron en medio RPMI 1640 con FBS inactivado por calor 10%, penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 10378-016), solución de piruvato sódico al 1% (PAA Laboratories, Pasching, Austria; Cat. No: S11-003), aminoácidos no esenciales 1% MEM (PAA Laboratories, Cat. No: M11-00dsmz3) y glutamina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 25030-024). Las células se dividieron dos veces a la semana (dilución 1 en 3).

Líneas celulares positivas CD38 humanas

El antígeno CD38 que expresa células humanas se han descrito en la publicación PCT Nos: WO2005103083, WO2008047242, WO2011154453 y WO2012092612. Las líneas celulares humanas positivas CD38 como se usan en el presente documento son las siguientes:

Células estables recombinantes CHO[CD38]

Un gen que codifica CD38 humano se ordenó en Sources Biosciences (Berlín, Alemania, Cat.-No.: IRAU37D11, 4309086). CD38 humano se amplificó usando los cebadores añadiendo una secuencia Kozak, un codón de inicio, seguido de un péptido señal (líder V murino) al extremo 5' y un sitio de restricción NheI al extremo 3'. El amplicón se cortó utilizando NheI y HindIII y se clonó en el cartucho de expresión de pT1, un pcADN3.1 (Invitrogen AG) vector derivado de desarrollo propio. El cartucho de expresión de pT1 une la expresión del gen de interés con la expresión de GFP y PAC (el gen de resistencia a la puromicina) utilizando dos IRES (sitios de entrada de ribosoma interno) en un ARNm policistrónico. Una preparación midi del plásmido se preparó y el cuadro de lectura abierto CD38 clonado se confirmó por secuenciación de ADN. La suspensión de células CHO-S (Invitrogen AG) fueron transfectadas utilizando polietilenimina (JetPEI®, Polyplus transfection, Illkirch, Francia) en formato de biorreactor de 50 ml (TubeSpin 50 bioreactors, TPP, Trasadingen, Suiza). Para este propósito, las células de crecimiento exponencial se sembraron en medio OptiMEM (Invitrogen AG, Cat. No.: 31985-047). Un complejo JetPEI®:ADN se añadió a las células. Después de 5 horas de incubación de las células con el complejo JetPEI®:ADN a 37°C con agitación (200 RPM) para la endocitosis, un volumen de medio de cultivo PowerCHO2 (Lonza, distribuidor RUWAG Lifescience, Bettlach, Suiza, Cat. No: BE12-771Q) suplementado con Gln 4 mM se añadió a la suspensión celular. Las células se incubaron entonces en una plataforma con agitación a 37°C, CO2 5% y humedad 80%. Un día después de la transfección se sembraron las células en placas de 96 pozos a diferentes concentraciones en medio selectivo que contenía puromicina (Sigma, Cat. No: P8833-25 mg). Después de aproximadamente 14 días de selección en condiciones estáticas, conjuntos celulares que expresan GFP superior 46 se expandieron como cultivos en suspensión usando 50 biorreactores TubeSpin. Una vez adaptadas con éxito a la suspensión, las células se analizaron para CD38 por FACS. Se seleccionaron clones estables CHO[CD38] con un perfil de tinción CD38 homogéneo y se usan en el presente documento.

Otras líneas de células CD38 positivas incluyen:

NCI-H929 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CRL-9068).

Namalwa (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CRL-1432)

U266 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: TIB-196)

RPMI 8226 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-155)

Condiciones de cultivo: medio RPMI 1640 suplementado con FBS inactivado por calor 10%, penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG) y 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG)

Raji (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-86)

Daudi (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-213)

Líneas de células positivas OX40 humana

Las células humanas que expresan el antígeno OX40 se han descrito en la publicación PCT No: WO2013008171.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y HTA-ALL son ejemplos de líneas de células positivas OX40 humanas.

Se han usado células CHO[OX40] recombinantes estables en el presente documento. Una línea celular CHO recombinante que lleva una codificación de ADNc sintético para OX40 humano fue diseñada usando un protocolo similar al de la línea recombinante estable CHO[CD38] celular descrita anteriormente.

Líneas de células positivas CD20 humanas

Las células humanas que expresan el antígeno CD20 se han descrito en las publicaciones PCT No: WO2010095031. Un ejemplo de células CD20+ de cáncer es la línea de células de cáncer Daudi (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-213), estas células de cáncer de linfoblastos B se cultivan en medio RPMI 1640 (Sigma) suplementado con 20% de FBS y 1% P/S; 1% de L-Glut; 1% de Na-Pyr y 1% de NEAA. Las células se cultivaron a 37°C con la suplementación de CO2 5%.

Líneas celulares positivas EGFR humanas

Las células humanas que expresan el antígeno EGFR se han descrito en la publicación PCT No: WO2010108127. Un ejemplo de células cancerígenas EGFR+ es la línea de células de cáncer HT-29 (estándares ATCC-LGL; Cat. No: HTB-38), estas células de cáncer colorrectal son cultivadas en medio 5A de McCoy (Sigma) suplementado con 10% de FBS y 1% P/S; 1% de L-Glut; 1% de Na-Pyr y 1% de NEAA. Las células se cultivaron a 37°C con la suplementación de CO2 5%.

Líneas de células positivas CD19 humanas

Las células humanas que expresan el antígeno CD19 se han descrito en la publicación PCT No: WO2010/095031. Namalwa (estándares ATCC-LGL; Cat. NO: CRL-1432) y Raji (estándares ATCC-LGL; Cat. No: CCL-86) son ejemplos de líneas de células

positivas CD20 humanas.

Líneas de células positivas de membrana IgE humanas

Publicación PCT No: WO2010 / 033736, en la página 71 describe un método para cambiar la clase PBMC humana en células B que producen IgE mediante la adición de interleucina-4 (IL-4) y anticuerpo anti-CD40.

Antígenos objetivo recombinantes

Proteína de fusión CD3 humana gamma-épsilon-Fc

Un ADNc que codifica la región extracelular CD3 gamma humana (UniProt No de acceso: P09693, residuos 23 a 103 (SEQ ID NO: 184); UniProt Consortium (2013) Nucleic Acids Res, 41 (edición de base de datos): D43-7; http://www.uniprot.org/) fusionado a la región extracelular CD3 épsilon humana (UniProt No acceso: P07766, residuos 22 a 118 (SEQ ID NO: 185)) por un enlazador de péptido residuo-26 (secuencia: GSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGS; SEQ ID NO: 186) fue sintetizado por primera vez por GENEART AG (Regensburg, Alemania). Este gen sintético se fusiona a una porción Fc IgG1 humana usando técnicas de PCR de traslape estándar y una plantilla de ADNc de Fc IgG1 humana también se obtiene de Geneart AG. El ADNc resultante se clonó en el plásmido pcADN3.1 modificado mencionado anteriormente.

Para la expresión transitoria de la proteína CD3 gamma-épsilon-Fc (SEQ ID NO: 187), el vector recombinante se transfectó en células HEK-EBNA de suspensión adaptada (ATCC-CRL-10852) usando polietilenimina (PEI) como se describe anteriormente. A continuación, el constructo de CD3 gamma-épsilon-Fc se purificó a partir del sobrenadante libre de células usando medio de Streamline rProteína A recombinante (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza) y se utilizó para posterior análisis.

Proteínas de fusión 1-26_Fc épsilon humana y de mono cynomolgus CD3

Un ADNc que codifica el péptido CD3 épsilon humanp 1-26 (UniProt No acceso: P07766, aminoácidos 23-48, SEQ ID NO: 188) y un ADNc que codifica el péptido 1-26 épsilon CD3 cynomolgus (UniProt No acceso: Q95LI5, aminoácidos 22-47, SEQ ID NO: 189) se amplificó por PCR a partir de ADNc sintético obtenido a partir de GENEART A.G. para las regiones extracelulares épsilon de humano y mono cynomolgus CD3, respectivamente. Los productos amplificados se fusionaron posteriormente a una porción Fc IgG1 humana usando técnicas de PCR de traslape estándar. La plantilla de ADNc de IgG1 Fc humano se obtuvo de Geneart AG. Los ADNc resultantes fueron clonados en el plásmido pcADN3.1 modificado mencionado anteriormente.

Para la expresión transitoria de constructos épsilon CD3 humanos y cynomolgus (SEQ ID NO: 190 y 191, respectivamente), los vectores recombinantes se transfectaron en células HEK-EBNA de suspensión adaptada (ATCC-CRL-10852) usando polietilenimina (PEI) como se describe anteriormente. Los constructos de fusión CD3 épsilon fueron entonces purificados a partir del sobrenadante libre de células usando medio

Streamline rProteína A recombinante (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Suiza) y se utilizaron para el análisis adicional. Estas dos proteínas de fusión se denominan en el presente documento como proteínas de fusión épsilon 1-26_Fc CD3 de humano y mono cynomolgus.

Región extracelular HER2 humana

Preparaciones de región extracelular soluble HER2 se han descrito en la publicación PCT No: WO2012131555. La región extracelular soluble HER2 humana fusionada a una etiqueta de poli-histidina (denominada en el presente documento como HER2-his) o fusionada a una región Fc IgG1 humana (denominada en el presente documento como HER2-Fc) se prepararon.

Regiones extracelulares CD38 de humano y mono cynomolgus

Un ADNc de CD38 humano se obtuvo de Source Biosciences (Erwin-Negelein-Haus, Alemania, Cat. No.: IRAU37D11, 4309086), su región extracelular (UniProt No acceso: P28907 residuos 43-300) se amplificó por PCR y se clonó en un vector de expresión doméstico derivado de pcADN3.1 (Invitrogen AG). Este vector de expresión abarca una secuencia Kozak y un codón de inicio, seguido del péptido líder VJ2C murino al extremo 5' y un 6-His-tag al extremo 3' de su sitio de clonación múltiple. La región extracelular soluble de CD38 humano fusionado a 6-His-tag (SEQ ID NO: 192) se expresó y se purificó como sigue: un volumen de medio RPMI 1640 (PAA Laboratories, Cat. No: E15-039) que contiene células HEK, ácido plurónico 0.1% (Invitrogen AG), vector de expresión y polietilenimina (JetPEI®, Polyplus-transfection, Illkirch, Francia) se incubó en un matraz agitador a 37°C, CO2 5% y 80% de humedad. Se añadió un volumen de medio ExCell293 suplementado con glutamina 6 mM a la mezcla después de 4 horas y la incubación continuó adicionalmente durante un total de 5 días. Posterior a la producción, sobrenadante libre de células se preparó mediante centrifugación y se filtró utilizando filtros de 0.2 micras, se ajustó el pH a 7.4 (4°C), utilizando Tris 1 M pH 8.7. Las perlas de Ni-Sepharose Excell (GE Healthcare, Cat. No: 17-3712-03) se añadieron a la solución y se incubaron durante la noche a 4°C bajo agitación. La solución se cargó en una columna Econo (Bio-Rad Laboratories AG, Reinach, Suiza, Cat. No: 737-4252) para la purificación de flujo por gravedad. Las perlas se lavaron en PBS (2x), imidazol 20 mM y la proteína se eluyó en PBS, imidazol 500 mM. Las fracciones eluidas se reunieron y se intercambió el regulador de pH por PBS con dos pasos de diálisis a 4°C. La región extracelular CD38 humana purificada se filtró usando filtros de jeringa de 0.22 micras.

Usando los métodos tal como se describe antes la región extracelular soluble del antígeno CD38 de mono cynomolgus fusionado a 6-His-tag (SEQ ID NO: 193) fue clonado, expresado y purificado.

Región extracelular OX40 humana

Un método para preparar la región extracelular soluble de OX40 humano se

ha descrito en la publicación PCT No: WO2013008171.

Región extracelular EGFR humana

Un ejemplo de preparación de antígeno de región extracelular soluble EGFR se ha descrito en la publicación PCT No: WO2012131555.

Ensayo de eliminación de redirección de células T *In vitro*

Preparación de células mononucleares de sangre periférica

Para producir las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), se recogieron los filtros de sangre que contienen leucocitos humanos del Centro de Recolección de Sangre en La Chaux-de-Fonds, Suiza (Centre de Transfusion Sanguine et Laboratoire de Sérologie, rue Sophie-Mairet 29, CH-2300). Las células se retiraron de los filtros por retro-purgado con 60 ml de PBS que contenía 10 U/ml de liquemin (Drossapharm AG, Suiza). Las PBMC fueron entonces purificadas con tubos de 50 ml de sangre-Sep-filtro (Brunschwig, Basilea, Suiza) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los tubos se centrifugaron durante 20 min a 800 g a temperatura ambiente (sin freno) y se recogieron las células de la interfaz. Las células se lavaron 3 veces con Roswell Park Memorial Institute (RPMI, PAA Laboratories, Pasching, Austria) medio sin FBS o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Las PBMC se resuspendieron en 10e6 células/ml en medio RDL (RPMI suplementado con suero fetal bovino inactivado por calor (FBS) y penicilina/estreptomicina) y se cultivaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2 al 5% antes del ensayo.

Preparaciones de células T

La purificación de células T se realizaron directamente después del aislamiento de PBMC utilizando el kit II de aislamiento de células T-bandeja (Myltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Alemania, Cat. No: 130-091-156) siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de la purificación, las células T se resuspendieron en 10e6 células/ml en medio de RDL y se cultivaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2 al 5% antes del ensayo.

Lecturas de ensayo

Dos lecturas diferentes que dieron resultados muy comparables se utilizaron para cuantificar la eliminación redirigida.

Un método de citometría de flujo, denominado en el presente documento como método de RDL-FACS, basado en fluorescencia-citometría como se describe en Schlereth B et al. ((2005) Cancer Res, 65: 2882-2889), Moore PA et al. ((2011) Blood, 117(17): 4542-51) y Friedrich M et al. ((2012) Mol Cancer Ther, 11: 2664-2673). Se recogieron las células objetivo, se contaron, se lavaron una vez y se re-suspendieron en 5x10e6 células/ml en PBS+1 µM éster de succinimidilo carboxifluoresceína (CFSE, Sigma). Las células se incubaron 15 min a 37°C con agitación suave cada 5 min. Las células cargadas con CFSE se lavaron 3 veces con medio RDL y se resuspendieron en 2x10e5

células/ml en medio RDL. Se recogieron las PBMC, se contaron y se resuspendieron en 2x10e6 células/ml en medio RDL. Las diluciones en serie de anticuerpos (soluciones 3x) se prepararon en medio RDL. Las células objetivo (50 µl/pozo), células T (50 µl/pozo) y las soluciones de anticuerpo 3X (50 µl/pozo) se distribuyeron en una placa de 96 pozos de fondo plano (TPP, Trasadingen, Suiza). La relación de efector:objetivo fue de 10:1. Las placas se incubaron durante 48 horas en una incubadora de CO_2 al 5% a 37°C. Después de la incubación las placas se centrifugaron durante 3 min a 300 g, los sobrenadantes se desecharon al mover rápido las placas. Las placas se lavaron una vez con 200 µl de PBS, se centrifugaron de nuevo y el PBS se descartó. Se añadió una solución pre-calentada de accutasa (Invitrogen AG) y las placas se incubaron 10 min a 37°C. Las células adherentes desprendidas se re-suspendieron pipeteando hacia arriba y hacia abajo después de la adición de 100 µl de medio RDL. La solución se transfirió a una placa de 96 pozos de fondo en U (TPP). Las placas de fondo en U se centrifugaron durante 3 min a 300 g, los sobrenadantes se desecharon y las células se resuspendieron en 200 µl de regulador de pH FACS frío (PBS + 2% de FBS + 10% Versene) suplementado con 7-AAD (Becton Dickinson AG, Allschwil, Suiza) a una dilución 1/40. Las placas se adquirieron inmediatamente en un citómetro de flujo Guava easyCyte™ (Millipore AG, Zug, Suiza). Para cada pozo, se determinó el número absoluto de células objetivo que viven activando la población negativa 7ADD positiva CFSE utilizando el software Flowjo® (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Alemania). El porcentaje de citotoxicidad específica para cada muestra se determinó usando la condición en donde sólo células objetivo se incubaron como línea de base. Los valores de EC_{50} se determinaron utilizando el método de regresión no lineal con pendiente variable con el software Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, E.U.A.). El porcentaje de lisis específica re-dirigida (RDL) se calculó restando el porcentaje de citotoxicidad específica de la condición sin anticuerpo a las condiciones en donde se añadió un anticuerpo de prueba.

Un método de viabilidad celular, denominado en el presente documento como método RDL-MTS basado en un método colorimétrico para evaluar la viabilidad celular como se describe en en Bühler P et al. ((2008) Cancer Immunol Immunother, 57: 43–52, Labrijn AF et al. ((2013) Proc Natl Acad Sci USA, 110(13): 5145-50) y publicación PCT No: WO2012143524. Se recogieron las células objetivo, se contaron, se lavaron una vez y se re-suspendieron en 2x10e5 células/ml en medio RDL. Se recogieron las PBMC, se contaron y se resuspendieron en 2x10e6 células/ml en medio RDL. Las diluciones en serie de anticuerpos (soluciones 3x) se prepararon en medio RDL. Las células objetivo (50 µl/pozo), células T (50 µl/pozo) y las soluciones de anticuerpo 3x (50 µl/pozo) se distribuyeron en una placa de 96 pozos de fondo plano (TPP). La relación de efector:objetivo fue de 10:1. Las placas se incubaron durante 48 horas en una incubadora de CO_2 al 5% a 37°C. Después de la incubación los sobrenadantes se desecharon y las placas se lavaron 3 veces con 200 µl de PBS para eliminar las PBMC y luego se añadió a cada pozo 100 µl de medio RDL. La lectura se realizó utilizando el kit CellTiter 96® (Promega AG, Dübendorf, Suiza) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se añadieron 10 a 20 µl de reactivo MTS a cada

pozo y las placas se incubaron de 2-6 horas en una incubadora de CO_2 al 5% a 37°C. A continuación, la absorbancia de 490 nm se leyó en un lector de placas de sinergia BioTek (BioTek AG, Luzern, Suiza). El porcentaje de eliminación específica se calculó utilizando esta fórmula: eliminación específica = 100 x [(SD-Sp)/(SD-MD)]. SD es la absorbancia medida en condiciones de muerte espontánea, donde se incubaron solo las células objetivo. Sp es la absorbancia medida en cada condición de prueba (células objetivo + PBMC + anticuerpo). MD es la absorbancia medida en la condición máxima de muerte en donde se lisaron las células objetivo mediante 3 ciclos de congelación y descongelación. El porcentaje de lisis específica re-dirigida (RDL) se calculó restando el porcentaje de citotoxicidad específica de la condición sin anticuerpo a las condiciones en donde se añadió un anticuerpo de prueba. Los valores de EC_{50} se determinaron utilizando el método de regresión no lineal con pendiente variable con el software Prism (software GraphPad).

Modelo de xenoinjerto

Xenoinjertos JIMT-1

Líneas celulares y reactivos

Línea celular JIMT-1 de carcinoma de mama se obtuvo a partir DSMZ (Cat. No: ACC589). Las células se mantuvieron en DMEM (1X) con GlutaMAX™-1 (Invitrogen AG, Cat. No: 31966-021) suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor 10% (FBS) (AMIMED, Londres, RU, Cat. No: Z10834P), penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 10378-016), solución de piruvato sódico al 1% (PAA Laboratories, Cat. No: S11-003), aminoácidos no esenciales 1% MEM (PAA Laboratories, Cat. No: M11-003) y GlutaMAX™-1 1% (Invitrogen AG, Cat. No: 35050-038). Las células se dividieron dos veces por semana con StemPro Accutase (Invitrogen AG, Cat. No: A11105-01).

Se recogieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los filtros de sangre que contiene los leucocitos humanos del Centro de Colección de Sangre en La Chaux-de-Fonds, Suiza (Centre de Transfusion Sanguine et Laboratoire de Sérologie, rue Sophie-Mairet 29, CH-2300). Las células se retiraron de los filtros por retro-purgado con 60 ml de PBS que contenía 10 U/ml de liquemin (Drossapharm AG, Lucerna, Suiza). Las PBMC fueron entonces aisladas con tubos de 50 ml de sangre-Sep-filtro (Brunschwig, Basilea, Suiza) siguiendo las instrucciones del fabricante: Los tubos se centrifugaron 20 min a 800 g a TA (sin freno) y se recogieron las células de la interfaz. Las células se lavaron 3 veces con medio de Roswell Park Memorial Institute sin FBS (RPMI, Invitrogen AG, Cat. No: 21875-091). Las PBMC se re-suspendieron a 10e6 células/ml en medio RPMI suplementado con 10% FBS (AMIMED), penicilina-estreptomicina 1% (Invitrogen AG) y se cultivaron durante la noche a 37°C en CO_2 5%. Se recogieron las células objetivo, se contaron, se lavaron una vez y se re-suspendieron en 5x10e6 células/ml en PBS.

Ratones y condiciones experimentales

Los experimentos *in vivo* se realizaron en ratones hembra inmunodeficientes

de 5 semanas de edad NOD.CB17/AlhnRj-Prkdcscid/Rj (NOD/SCID) caracterizadas por células T, células B y la deficiencia de células asesinas naturales (Janvier Labs, St Berthevin, Francia). Los ratones se mantuvieron en condiciones ambientales estériles y estandarizadas en jaulas micro-aisladoras de roedores estándar (20 +/- 1°C temperatura ambiente, 50 ± humedad relativa del 10%, ritmo oscuridad y luz de 12 horas). Los ratones recibieron alimentos irradiados, cama y agua potable filtrada en 0.22 µm. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Ley de Protección de Animales de Suiza con la autorización de las autoridades cantonales responsables (Neuchatel Canton, Suiza). En cumplimiento con la Ley de Protección de Animales, los ratones tuvieron que ser sacrificados cuando los volúmenes tumorales superaron los 2000 mm^3. El análisis estadístico del volumen tumoral medio de los correspondientes grupos de tratamiento en comparación con el grupo control de vehículo se realizó mediante ANOVA de una vía y pruebas paramétricas de Bonferroni.

Todos los ratones se depilaron antes del injerto con crema VEET (Reckitt Benckiser AG, Wallisellen, Suiza) en el flanco derecho. Las fotografías y las medidas de peso de los ratones se realizaron en el día de injerto y más tarde una vez a la semana. Para cada animal, 5x10e6 PBMC humanas se mezclaron con células 5x10e6 JIMT-1 de carcinoma de mama en un volumen final de 0.2 ml de PBS. Se incluyeron cuatro donantes de PBMC diferentes. La mezcla de PBMC/JIMT-1 se inyectó por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón NOD/SCID. Se incluyó un grupo de control con 5x10e6 JIMT-1 células de carcinoma de mama en un volumen final de 0.2 ml de PBS sin PBMC humanas. Para cada grupo de diez animales injertados con JIMT-1/ PBMC (un grupo por donante de PBMC), cinco animales fueron tratados por vía intravenosa con anticuerpo biespecífico HER2/CD3-1 en 0.05 mg/kg 3 horas después del injerto utilizando un volumen de 100 µl. El tratamiento se repitió 3 veces por semana, cada dos días, durante dos semanas. Los tumores se midieron dos veces a la semana con un calibrador en dos dimensiones perpendiculares y se calcularon los volúmenes tumorales de acuerdo con la siguiente fórmula: volumen del tumor = [(anchura2 x longitud) / 2].

EJEMPLO 1

Determinación de mutaciones que reducen o anulan la unión a la proteína A en la subclase VH3

Métodos para abrogar la unión de la proteína A en la región constante de inmunoglobulina son conocidos (Lindhofer H. et al., (1995) J Immunol, 155(1): 219-225; US6,551,592; Jendeberg L. et al., (1997) J Immunol Methods, 201(1): 25-34; Publicación PCT No: WO2010151792). Para evaluar el uso de métodos de anulación de proteína A en inmunoglobulinas homodiméricas de longitud completa, una inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 basada en un formato mixto IGHG1-IGHG3 Fc y el fragmento de control Fc 133 correspondiente se prepararon. La inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 se formatea de manera similar a un anticuerpo de origen natural y consistía en un fragmento FAB con especificidad anti-HER2 fusionada a un fragmento Fc 133 (una secuencia Fc procedente del

isotipo de origen natural IGHG3 humano en donde la secuencia de bisagra estaba sustituido por la secuencia de bisagra entera del isotipo de origen natural IGHG1 humano, abreviado Fc 133 con SEQ ID NO: 1 - en donde los números en el nombre corresponden a la subclase de isotipo gamma inmunoglobulina de cada dominio en el orden de: bisagra/CH2/CH3; la inmunoglobulina correspondiente anti-HER2 de longitud completa siendo referida en este documento como anti-HER2 FAB-Fc 133; cadena pesada con SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3). Después de la transfección, el homodímero anti-HER2 FAB-Fc 133 y el fragmento Fc 133 se analizaron para la unión de la proteína A por cromatografía de gradiente de acuerdo con el protocolo descrito en la sección de Materiales y Métodos. Como se muestra en la figura 3 y la figura 4A, el fragmento Fc 133 no unió la resina de proteína A comercial MabSelect SuRe™ (GE Healthcare Europe GmbH), mientras que el homodímero anti-HER2 FAB-Fc 133 fue capaz de unirse.

Para evaluar la contribución de los dominios constantes FAB, el homodímero anti-HER2 descrito anteriormente se formatea como una molécula anti-HER2 scFv-Fc en donde la unidad scFv consistía de los dominios variables de inmunoglobulina de origen fusionados por un enlazador 15 aminoácido (abreviado en este documento como anti-HER2 scFv-Fc 133; cadena pesada con SEQ ID NO: 4). El homodímero anti-HER2 scFv-Fc 133 resultante era por lo tanto idéntico a la inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 FAB-Fc 133 pero carente de los dominios constantes CH1 y CK. Como se muestra en la figura 4B, el homodímero scFv-Fc 133 exhibía la unión de la proteína A como se ha observado con la inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 de origen. Este hallazgo condujo a la conclusión de que los dominios variables del fragmento anti-HER2 FAB fueron responsables de obstaculizar la eficacia de los métodos anulando la unión de la proteína A en la porción Fc de las inmunoglobulinas homodiméricas. Más importante aún, se concluyó que la unión de la proteína A dentro de los dominios variables de inmunoglobulinas homodiméricas evitará la preparación de inmunoglobulinas heterodiméricas a base de técnicas de purificación diferencial de proteína A.

Los cinco dominios de la proteína A se sabe que unen los dominios de cadena pesada variable de la subclase VH3 de dominio variable (Jansson B et al., (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69 a 78), una característica que se conoce por obstaculizar la preparación de fragmentos FAB basados en VH3 después de la digestión con papaína de moléculas de anticuerpo completo, ya que la proteína A une ambos fragmentos FAB y Fc basados en VH3. El dominio variable de cadena pesada que se encuentra en la inmunoglobulina anti-HER2 homodimérica o su versión scFv-Fc pertenece a la subclase VH3-23, y explica por qué estas moléculas homodiméricas unen la proteína A a pesar de no tener el sitio de unión de la proteína A dentro de sus regiones Fc diseñadas.

Las inmunoglobulinas basadas en VH3 o sus fragmentos son de gran importancia para la industria biotecnológica. Las moléculas basadas en VH3 se han desarrollado ampliamente ya que su capacidad para unir la proteína A facilita su pre-selección funcional, y como tal muchas genotecas de presentación de fagos basadas en sintético o donantes o tecnologías de animales transgénicos utilizadas para el

descubrimiento de anticuerpo se basan en la subclase de dominio VH3. Además las moléculas basadas en VH3 con frecuencia se seleccionan por su buena expresión y estabilidad de las otras subclases de dominio variable de cadena pesada conocidas. Una versión recombinante de la proteína A que no une los fragmentos FAB basados en VH3 se ha desarrollado y comercializado por GE Healthcare con el nombre comercial MabSelect SuRe™.

Puesto que la resina MabSelect SuRe™ se usa en este documento para la evaluación de la unión de la proteína A de dos inmunoglobulinas anti-HER2 homodiméricas discutidas anteriormente, se concluyó que la resina MabSelect SuRe™ no era adecuada para la preparación de inmunoglobulinas heterodiméricas que tiene al menos un dominio variable VH3 cuando se utilizan las técnicas de purificación diferencial de proteína A - ya que las especies homodiméricas no tienen unión de la proteína A en sus regiones Fc seguirán uniendo la proteína A a través de sus dominios VH3.

Para investigar las sustituciones que anulan o reducen la unión de la proteína A de inmunoglobulinas homodiméricas basadas en VH3 o fragmentos de las mismas, las variantes FAB basadas en VH3 tendrán que ser analizadas para la unión de la proteína A. Aunque el tipo de resina MabSelect SuRe™ es conocido por carecer de unión de la subclase de dominio VH3, otra resina de proteína A comercial conocida como MabSelect™ no une la subclase de dominio VH3 (también de GE Healthcare) y se seleccionó para analizar las variantes FAB basadas en VH3 para la unión de la proteína A.

El uso de la resina MabSelect™ se validó mediante la preparación de un fragmento FAB anti-HER2 recombinante derivado de la inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 de origen descrito anteriormente que se sabe que es de la subclase de dominio variable VH3-23 (abreviada en este documento como anti-HER2 FAB; cadena pesada con SEQ ID NO: 5 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), y ensayando el fragmento en las columnas MabSelect™ y MabSelect SuRe™ (que tiene una cadena ligera basada en la subclase I VK, el fragmento FAB se purificó primero en el modo de captura-elución usando la cromatografía de proteína L antes de la cromatografía de gradiente de la proteína A en columnas MabSelect™ o MabSelect SuRe™, el protocolo para ambas columnas siguió el protocolo descrito en la sección de Materiales y Métodos). Como se muestra en la figura 4C, el anti-HER2 FAB basado en VH3 solamente unido a la columna MabSelect™, confirmando que la resina MabSelect SuRe™ carece de la unión a los fragmentos FAB basados en VH3; al menos hasta que los fragmentos FAB basados en VH3 monoméricos sean de interés y, además, en contraste con los resultados observados anteriormente para las inmunoglobulinas homodiméricas basadas en VH3 con regiones Fc diseñadas que no tiene unión a la proteína A. A la inversa, el anti-HER2 FAB mostró fuerte unión a la columna MabSelect™, que ofrece la posibilidad de ensayo para las variantes FAB basadas en VH3 que no habría tenido o reducido la unión de la proteína A.

Para anular la unión de Proteína A en VH3 basado fragmentos Fab, residuos de unión de la proteína A críticos en los dominios VH3 se identificaron a partir de la estructura cristalina de un fragmento FAB humano en el complejo con el dominio D de la

proteína A (código PDB: 1DEE; www.pdb.org; Graille M et al., (2000) Proc Natl Acad Sci USA, 97(10): 5399-5404). Este análisis se utilizó como un punto de partida para el diseño racional en donde la naturaleza de las sustituciones llevadas a cabo se basaron en la comparación de secuencias entre las subclases VH de unión de proteína A y de unión de no proteína A de origen humano. La figura 5 muestra una alineación de un cuadro representativo para cada subclase de dominio variable de cadena pesada humana. Las posiciones de aminoácidos 15, 17, 19, 57, 59, 64, 65, 66, 68, 70, 81, 82a, y 82b (numeración de Kabat) se identificaron como parte de la interfaz de interacción proteína-proteína entre el dominio D de la proteína A y el fragmento FAB basado en VH3 en la estructura 1DEE. Entre las subclases VH humanas, VH3 es la única subclase que une la proteína A, y los residuos en las posiciones de secuencia de aminoácidos equivalentes en otras subclases se seleccionaron para ser la fuente de las sustituciones con el fin de anular o reducir la unión de la proteína A al tiempo que reduce potencialmente la inmunogenicidad - ya que estas sustituciones implicaron la sustitución de un residuo por otro residuo de origen natural en la misma posición de aminoácido equivalente encontrada en una subclase VH humana de unión a la proteína A.

Se introdujeron mutaciones en la secuencia del FAB anti-HER2 antes mencionado mediante técnicas de mutagénesis basadas en PCR estándar, se hicieron las siguientes sustituciones: G65S (cadena pesada con SEQ ID NO:6 y cadena ligera con SEQ ID NO: 3), R66Q (cadena pesada con SEQ ID NO: 7 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), T68V (cadena pesada con SEQ ID NO: 8 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), Q81E (cadena pesada con SEQ ID NO: 9 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), N82aS (cadena pesada con SEQ ID NO: 10 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), y la combinación R19G/T57A/Y59A (cadena pesada con SEQ ID NO: 11 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3).

Además, la sustitución T57A (cadena pesada con SEQ ID NO: 12 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3), y la sustitución T57E (cadena pesada con SEQ ID NO: 13 y la cadena ligera con SEQ ID NO: 3) se hicieron. T57A había demostrado que anular la unión de la proteína A en WO2010075548, y T57E fue diseñado para introducir un residuo cargado que pueden perturbar la interacción de VH3-proteína A. Tiene una cadena ligera basada en la subfamilia I VK, mutantes FAB fueron purificados por primera vez en el modo de captura-elución utilizando cromatografía de proteína L, y además se ensayo para la unión de la proteína A utilizando la columna MabSelect™ operada en el modo gradiente como se describe en la sección de Materiales y Métodos. La figura 6 muestra que sólo T57A, T57E, G65S, Q81E, N82aS y la combinación de R19G/T57A/Y59A anula o reduce la unión anti-HER2 FAB a la resina MabSelect™. Las sustituciones G65S, Q81E y N82aS se prefieren cuando se anula la unión de la proteína A en fragmentos FAB basados en VH3 ya que estas mutaciones sustituyen para el residuo equivalente de secuencia que se encuentra en las subclases VH de unión de la no proteína A reduciendo así potencialmente la inmunogenicidad.

La afinidad del anticuerpo y especificidad se limita esencialmente a las

regiones CDR, sin embargo, las sustituciones de cuadro pueden tener un impacto en las propiedades de anticuerpos como se muestra en el caso de varios anticuerpos humanizados. Para evaluar si las sustituciones anteriores pueden afectar la especificidad y/o la afinidad de los anticuerpos derivados de VH3, dos de los mutantes FAB preferidos se ensayaron para la unión del antígeno HER2 por medio de resonancia de plasmón superficial (SPR). Se realizaron mediciones de SPR con antígeno HER2 recombinante como se describe en la sección de Materiales y Métodos. Ambos mutantes preferidos mostraron unión idéntica al antígeno HER2 en comparación con la molécula original de FAB (figura 7) lo que demuestra que las sustituciones no tuvieron un impacto en términos de especificidad o afinidad. Por tanto, se espera que estas sustituciones podrían ser utilizadas ampliamente para diseñar la unión de la proteína A moléculas de anticuerpo derivadas de VH3 sin pérdida significativa de unión al antígeno.

Dos de estas sustituciones preferidas se introdujeron en la inmunoglobulina homodimérica anti-HER2 y la molécula anti-HER2 scFv-Fc descritas anteriormente, y las variantes se analizaron para la unión en la resina MabSelect SuRe™. Se prepararon las siguientes variantes: anti-HER2 scFv (G65S)-Fc 133 (cadena pesada con SEQ ID NO: 14), anti-HER2 scFv(N82aS)-Fc 133 (cadena pesada con SEQ ID NO: 15), anti-HER2 FAB (G65S)-Fc 133 (cadena pesada con SEQ ID NO: 16 y cadena ligera con SEQ ID NO: 3), y anti-HER2 FAB(N82aS)-Fc 133 (cadena pesada con SEQ ID NO: 17 y cadena ligera con SEQ ID NO: 3).

La figura 8 muestra los perfiles de la cromatografía MabSelect SuRe™ para los cuatro mutantes. Todas las variantes ahora mostradas reducen a casi ninguna unión a la columna MabSelect SuRe™ indicando una eliminación exitosa de la unión de la proteína A con las sustituciones identificadas previamente. Más importante aún, se concluyó que cuando se combina con técnicas de purificación diferencial de proteína A, las sustituciones que anulan o reducen la afinidad FAB basada en VH3 para la proteína A permitirá la preparación de inmunoglobulinas heterodiméricas en donde al menos un dominio variable VH3 está presente.

EJEMPLO 2

Sitios de unión de antígeno que dirigen el antígeno CD3 humano, antígenos asociados a tumores y antígenos de superficie celular inflamatoria

Sitios de unión de antígeno contra el antígeno CD3 humano

La subunidad CD3 épsilon humana fue seleccionado para impulsar la eliminación redirigida de células T a través del acoplamiento biespecífico.

Variantes humanizadas del anticuerpo OKT3 de ratón

El sitio de unión al antígeno CD3 épsilon anti-humano usado aquí se deriva del anticuerpo OKT3 de ratón (Muromonab-CD3, nombre comercial Orthoclone OKT3,

comercializado por Janssen-Cilag y posteriormente descontinuado; dominios de cadena pesada y cadena ligera variable murino con SEQ ID NO: 18 y 19, respectivamente). Los dominios variables murino OKT3 fueron humanizados y formateados como fragmentos scFv y FAB.

La humanización siguió el método descrito por Jung S & Plückthun A (1997, Protein Eng, 10 (8): 959-66) para producir una variante humanizada altamente estable que sería adecuada para el formateo de FAB y scFv. El método hace uso del par altamente estable de los dominios VH/VL encontrados en el anticuerpo Herceptin® (rhuMAbHER2, huMAb4D5-8, trastuzumab o nombre comercial Herceptin®; publicación de patente EUA No. 5,821,337; dominios de cadena pesada y cadena ligera variable con SEQ ID NO: 20 y 21, respectivamente) y sigue el flujo de trabajo de un procedimiento de humanización sobre cuadros fijos (Almagro JC & Fransson J (2008), Front Biosci, 13: 1619-33). Puesto que el anticuerpo Herceptin® se deriva originalmente de las familias humanas altamente estables de cuadro de línea germinal VH3 y VK1, los cuadros de línea germinal de estas dos familias pueden ser utilizados igualmente como una fuente de cuadros fijos. Alternativamente, la familia del cuadro de cadena ligera de línea germinal VK3 humana puede ser utilizada en lugar de VK1 ya que también tiene buenas propiedades de estabilidad (Ewert S et al., (2003) J Mol Biol, 325: 531-553). Además de los anticuerpos de ratón, los anticuerpos humanos pueden ser diseñados usando este método de cuadro fijo para mejorar la estabilidad. Se prefiere el uso del cuadro de línea germinal humana IGHV3-23*04, IGKV1-39*01 e IGKV3-20*01 que tiene la SEQ ID NO: 22, 23 y 24, respectivamente (referenciada según IMGT® (el sistema de información internacional ImMunoGeneTics (Lefranc MP et al. (1999) Nucleic Acids Res, 27(1): 209-12; Ruiz M et al. (2000) Nucleic Acids Res, 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res, 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res, 31(1): 307-10; Lefranc MP et al., (2005) Dev Comp Immunol, 29(3): 185-203; Kaas Q et al., (2007) Briefings in Functional Genomics & Proteomics, 6(4): 253-64; http://www.imgt.org).

Para este fin un primer anticuerpo humanizado se construyó en donde las CDR en los dominios variables del anticuerpo Herceptin® se sustituyeron, respectivamente, con las CDR del anticuerpo OKT3 de ratón y se compararon con una quimera del anticuerpo OKT3 de ratón (cadena pesada variable y cadena ligera variable con SEQ ID NO: 25 y 26, y se hace referencia en el presente documento como el anticuerpo OKT3 quimérico).

El anticuerpo prototipo (cadena pesada variable y cadena ligera variable con la SEQ ID NO: 27 y 39, y abreviada VH/VL) ha aumentado los niveles de producción en los ensayos de expresión transitoria y una mayor estabilidad de FAB, medido por calorimetría diferencial de barrido, pero no sin unión a células HPB-ALL (evaluada por la intensidad de fluorescencia media en experimentos FACS, véase la sección de Materiales y Métodos), una línea de tumor de células T positivas CD3 épsilon humana (figura 9A).

Basado en un modelo 3D del primer par de prototipo de dominios variables, un subconjunto de retro-mutaciones (del prototipo Herceptin® injertado con CDR a la secuencia OKT3 de ratón) fueron seleccionadas y probadas: I34M, V48I, A49G, R58N, R58Y, I69L, A71T y T73K en el dominio variable de cadena pesada y M4L, V33M, A34N, L46R, L47W,

R66G, F71Y y P96F en la cadena ligera variable (numeración de Kabat). Observar que la sustitución de R58N corresponde a una mutación OKT3 prototipo a ratón Herceptin® injertado con CDR mientras que la sustitución R58Y corresponde a una sustitución de línea germinal IGHV3-23*04 prototipo a humano Herceptin® injertada con CDR. La estrategia de ingeniería con respecto a la combinación de sustituciones se basa en la complementariedad de las diferentes sustituciones en términos de su influencia putativa en regiones CDR y/o empacado de dominio variable y/o inmunogenicidad.

En una primera aproximación, todos los candidatos fueron formateados como anticuerpos IgG1 humanos. Las mejores variantes fueron seleccionados de acuerdo a los niveles de expresión, la termo-estabilidad del fragmento FAB y capacidad de unirse a células HPB-ALL por FACS. Las mejores variantes humanizadas tenían el sitio de unión de la proteína A presente en su dominio VH anulado mediante la sustitución G65S o N82aS. Este paso de ingeniería era necesario para producir más anticuerpos BEAT de re-direccionamiento de células T seguras y libres de homodímeros anti-CD3.

Las retro-mutaciones en la VH de: I34M, A49G y A71T junto con las retro-mutaciones en la VL de: afinidad restaurada con M4L, L46R, L47W y F71Y. Las mejores combinaciones de dominios variables fueron VH8/VL4, VH8/VL8, VH11/VL4 y VH11/VL8 ya que estas conservan la mayor parte de la unión celular de parental (figura 9A-C). Además, las combinaciones VH8/VL8 (dominios variables con SEQ ID NO: 48 y 51, respectivamente) y VH11/VL8 (dominios variables con SEQ ID NO: 49 y 51, respectivamente) tenían una estabilidad mejorada de FAB y (+2.8°C y +1.6°C, respectivamente, la figura 9D).

Por último, las variantes mejor humanizados también se formatearon como fusiones scFv-Fc y se expresaron de forma transitoria. Las variantes fueron clasificadas en términos de su afinidad relativa, estabilidad, niveles de expresión en la transfección transitoria en este formato (figura 9E). Las mejores combinaciones de dominios variables en un formato de fusión scFv-Fc eran similares a las combinaciones identificadas en un formato de anticuerpo: VH8-VL4 (fragmento scFv con SEQ ID NO: 58) y VH8-VL8 (fragmento scFv con SEQ ID NO: 59). Ambos fragmentos scFv tenían buena estabilidad térmica con el formato de fusión scFv-Fc (figura 9F).

Variantes humanizadas del anticuerpo de ratón SP34

El anticuerpo de ratón SP34 fue descrito por primera vez en 1985 (Pessano S et al., (1985) EMBO J, 4(2):337-44). Fue producido por un hibridoma obtenido de ratones inmunizados con extractos de proteínas desnaturalizadas de células HPB-ALL, el anticuerpo tenía especificidad humana y reactividad cruzada para el mono cynomolgus. Se conocen epítopes SP34 en la subunidad CD3 épsilon de humano y mono cynomolgus.

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo descrito en este ejemplo supra, los dominios humanizados VH y VL del anticuerpo murino SP34 que tienen un dominio VH con SEQ ID NO: 60 y un dominio VL con SEQ ID NO: 61 fueron diseñados mediante injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK3, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultantes pueden ser anulados además para la unión de la

proteína A utilizando las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpo BEAT.

Con este fin, un primer anticuerpo humanizado se construyó en donde las CDR en los dominios variables de un anticuerpo humano que tiene un dominio de cadena pesada de VH3 línea germinal y un dominio de cadena ligera VK3 de línea germinal se sustituyeron respectivamente con las CDR de anticuerpo de ratón SP34. El anticuerpo humanizado resultante sutilizó un punto de partida para una mejora adicional de afinidad y compararse contra una quimera del anticuerpo SP34 (cadena pesada y cadena ligera con SEQ ID NO: 62 y 63, respectivamente, y referido en el presente documento como el anticuerpo quimérico SP34).

El anticuerpo prototipo (cadena pesada variable y cadena ligera variable con la SEQ ID NO: 64 y 69, y abreviado VH1/VL1) tenía una unión baja a la proteína de fusión 1-26_Fc CD3 épsilon humana (evaluada por SPR, véase la sección de Materiales y Métodos y la figura 10A).

Basado en un modelo 3D del primer par prototipo de dominios variables, un subconjunto de sustituciones que corresponden a cualquiera de las retro-mutaciones entre el prototipo VH3/VK3 de línea germinal humana injertado con CDR y la secuencia SP34 de ratón (sustituciones humano-a-ratón o ratón-a-humano) o cambios de aminoácidos racionalmente diseñados, se seleccionó. Los siguientes cambios se hicieron y probaron en varias combinaciones: W100eF, y W100eY en el dominio de cadena pesada variable y A2I, S25A, T27A, G27aA, V27cA, T28A, T29A, S30A, N31A, Y32A, E38Q, F44P, G46L, T51A, N52A, K53A, R54A, P56A, L66G, D69T, F87Y, Q89A, W91F, Y92A, S93A, N94A, y Q100G en la cadena ligera variable (numeración Kabat; véase la figura 10A). La estrategia de ingeniería con respecto a la combinación de sustituciones se basa en la complementariedad de las diferentes sustituciones en términos de su influencia putativa en regiones CDR y/o empacado de dominio variable y/o inmunogenicidad y/o impacto en la expresión transitoria en células de mamífero.

En una primera aproximación, todos los candidatos fueron formateados como anticuerpos IgG1 humanos y más tarde ensayados adicionalmente en un formato de proteína de fusión scFv-Fc (figura 10B) con algunas variantes que tienen el sitio de unión de la proteína A presente en su dominio VH anulado usando el G65S. Los mejores candidatos humanizados fueron seleccionados de acuerdo a los niveles de expresión y capacidad de unirse a las proteínas de fusión 1-26_Fc de humano y mono cynomolgus CD3 épsilon por medio de SPR.

Las combinaciones preferidas de los dominios variables de cadena pesada y de cadena ligera con respecto a la expresión de unión al antígeno y recombinante fueron como sigue: VH1 (SEQ ID NO: 101) o VH2 (SEQ ID NO: 102) o VH3 (SEQ ID NO: 103) o VH5 (SEQ ID NO: 104) formando un par con los dominios de cadenas ligeras VL21 (SEQ ID NO: 105) y VL32 (SEQ ID NO: 106).

HER2

Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para matar las células cancerosas HER2 positivas son útiles para el tratamiento de diferentes formas de cáncer de mama humano. Los anticuerpos anti-HER2 se han descrito (Blumenthal GM et al, (2013) Clin Cancer Res, 19 (18).: 4911-6) con algo siendo utilizados actualmente en la clínica o actualmente en las investigaciones clínicas en seres humanos (Tsang RY & Finn RS (2012) Br J Cancer, 106 (1): 6-13).

El sitio de unión de antígeno anti-HER2 como se usa aquí se deriva del anticuerpo anti-HER2 Herceptin® recombinante humanizado (ver sección 1.1) formateado como un fragmento FAB (fragmento de cadena pesada FAB con SEQ ID NO: 5 y cadena ligera de SEQ ID NO: 3) o un fragmento scFv (SEQ ID NO: 107). En algunos formatos, la unión de la proteína A presente en el dominio VH del anticuerpo humanizado anti-HER2 4D5 (subclase del dominio VH3) fue anulado mediante la sustitución G65S (fragmento FAB con cadena pesada que tiene la SEQ ID NO: 108 y cadena ligera de SEQ ID NO: 3 o un fragmento scFv con SEQ ID NO: 109) o la sustitución N82aS (fragmento FAB con cadena pesada que tiene la SEQ ID NO: 110 y cadena ligera de SEQ ID NO: 3 o un fragmento scFv con SEQ ID NO: 111).

CD38

CD38 es una glicoproteína transmembrana de tipo II que normalmente se encuentra en las células hematopoyéticas y en tejidos sólidos. CD38 también se expresa en una variedad de enfermedades hematológicas malignas. Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para matar las células cancerosas positivas CD38 serán útiles para tratar una variedad de enfermedades hematológicas malignas, incluyendo el mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfocítica aguda de células B, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis sistémica primaria, linfoma de células del manto, leucemia pro-linfocítica/mielocítica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma folicular, leucemia de células NK y leucemia de células plasmáticas. Varios anticuerpos anti-CD38 se han descrito como reactivos de investigación o candidatos terapéuticos (Publicación PCT No: WO2006099875). Entre los mejores anticuerpos CD38 anti-humanos caracterizados son OKT-10 e hibridomas de ratón HB-7 (Hoshino S et al, (1997) J Immunol, 158 (2): 741-7).

En una primera aproximación, los sitios de unión de antígeno CD38 anti-humanos pueden ser derivados de hibridomas de ratón OKT10 (cadena pesada variable y cadena ligera variable con SEQ ID NO: 112 y 113, respectivamente) o HB-7 (cadena pesada variable y cadena ligera variable con SEQ ID NO: 114 y 115, respectivamente) y versiones humanizadas de los mismos que pueden formatearse además como un FAB o fragmentos scFv. Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo descrito en el Ejemplo 2.1, los dominios VH y VL humanizados para el hibridoma HB-7 se pueden diseñar a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente.

En un segundo enfoque, siguiendo el llamado método de humanización de mejor ajuste descrito por Almagro JC & Fransson J (Front Biosci, (2008) 13: 1619-1633), los

dominios VH y VL humanizados de mejor ajuste para el hibridoma HB-7 fueron diseñados mediante injerto de CDR en los cuadros de línea germinal IGHV4-59*03 e IGKV1-NL1*01 humanos, respectivamente (referidos de acuerdo a IMGT® supra) . Las variantes VH y VL humanizadas con diferente grado de retro-mutaciones se investigaron in silico y una selección preferida de VH y VL humanizada se expresó de forma transitoria como un formato de IgG1 humana y se refiere en este documento como VH de mejor ajuste HB-7 humanizado (SEQ ID NO: 116) y dominios VL (SEQ ID NO: 117). Se introdujeron las siguientes retro-mutaciones del ratón: (VH) S35H, I37V, I48L, V67L, V71K, T73N, F78V, Y91F y (VL): M4L, L48I, Y49S, T69K (numeración de Kabat).

El anticuerpo humanizado de mejor ajuste HB-7 (cadena pesada con SEQ ID NO: 118 y cadena ligera con SEQ ID NO: 119) células recombinantes CHO [CD38] teñidas por FACS (datos no mostrados). El anticuerpo de mejor ajuste humanizado HB-7 tenía una afinidad de unión para la región extracelular de CD38 similar a la del anticuerpo quimérico HB-7 (cadena pesada con SEQ ID NO: 120 y cadena ligera con SEQ ID NO: 121) cuando se ensaya por SPR (KD de 3.6 y 2.5 nM, respectivamente; figura 11A (quimérico) y la figura 11B (humanizado)). Sorprendentemente, el anticuerpo de mejor ajuste humanizado HB-7 muestra una mejora significativa (+14.6°C) en la estabilidad del fragmento FAB en comparación con el anticuerpo quimérico HB-7 según se juzga a partir de perfiles de calorimetría (76.4°C (quimérico) vs. 91.0°C (humanizado), figura 11F).

En un tercer enfoque, los ratones inmunizados con el dominio extracelular CD38 humano y células CD38+ humanas se utilizaron para generar nuevos candidatos de hibridoma contra CD38 humano. Los métodos para generar hibridomas son conocidos y los métodos utilizados en el presente documento fueron similares a los métodos descritos en la publicación PCT No: WO2013008171. El candidato de anticuerpo de ratón 9G7 tenía una alta afinidad para CD38 de humano y de mono cynomolgus (cadena pesada variable y cadena ligera variable con SEQ ID NO: 122 y 123, respectivamente). Este anticuerpo de ratón se humanizó primero según los métodos descritos en este ejemplo supra. Utilizando el método de mejor ajuste, el cuadro VH de línea germinal IGHV2-5*09 y el cuadro VK IGKV1-33*01 (referenciado de acuerdo con IMGT® supra) fueron seleccionados como punto de partida para el procedimiento de humanización. El injerto posterior de CDR, el primer prototipo de anticuerpo (formateado como un isoptipo IgG1 humano, cadena pesada de SEQ ID NO: 124 y cadena ligera con SEQ ID NO: 125) mostraron una fuerte unión a CD38 humano sólo tres veces menor que el anticuerpo parental del ratón como se juzga por SPR (anticuerpo 9G7 quimérico con la cadena pesada de SEQ ID NO: 126 y cadena ligera con SEQ ID NO: 127; KD de 0.3 nM y 1 nM para el anticuerpo 9G7 quimérico (datos no mostrados) y el primer prototipo humanizado (datos no mostrados), respectivamente). La afinidad mejoró dos veces después de la introducción de la retro-mutación de F36Y en la cadena ligera variable del anticuerpo (numeración de Kabat) (el anticuerpo resultante se denomina en este documento como el anticuerpo de mejor ajuste 9G7 humanizado con la cadena pesada de SEQ ID NO: 124 y cadena ligera con SEQ ID NO: 128; KD de 0.5 nM para el CD38 humano, figura 11C). El anticuerpo de mejor ajuste 9G7 humanizado también

exhibió una alta afinidad para el antígeno de mono cynomolgus CD38 (KD de 3.2 nM, datos no mostrados), y una termo-estabilidad FAB mejorada (FAB Tm de los análisis de DSC) sobre el anticuerpo 9G7 quimérico (94°C vs. 82.2°C para el anticuerpo de mejor ajuste 9G7 humanizado y el anticuerpo 9G7 quimérico, respectivamente; véase la figura 11G). El anticuerpo de mejor ajuste 9G7 humanizado tiene el dominio variable de cadena pesada con SEQ ID NO: 129 y dominio variable de cadena ligera con SEQ ID NO: 130.

Además, el anticuerpo de ratón 9G7 se humanizó siguiendo el mejor enfoque de cuadro a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1. Las variantes VH y VL con diferente grado de mutaciones espalda se investigaron in silico y una selección preferida de la combinación de VH y VL humanizada se expresó de forma transitoria como un anticuerpo IgG1 humano (el anticuerpo resultante se denomina en este documento como el anticuerpo de mejor cuadro 9G7 humanizado con cadena pesada de SEQ ID NO: 131 y cadena ligera con SEQ ID NO: 132). Se introdujeron las siguientes retro-mutaciones del ratón: (VH) A24F, V37I, V48L, S49A, F67L, R71K, N73T, L78V, y K94R, y (VL) F36Y (numeración de Kabat). Este anticuerpo mostró una fuerte unión a CD38 humana y CD38 de mono cynomolgus con constantes de afinidad similares a la del anticuerpo de mejor ajuste 9G7 humanizado (KD de 0.4 y 1 nM para CD38 de mono cynomolgus y humano, respectivamente; la figura 11D). La termo-estabilidad de FAB (FAB Tm de los análisis de DSC) también fue muy similar a la de la variante humanizada F36Y de mejor ajuste 9G7 (89.2°C, ver la figura 11H). La figura 11J resume los diferentes anticuerpos 9G7 humanizados descritos anteriormente. El anticuerpo de mejor cuadro 9G7 humanizado tiene el dominio variable de cadena pesada con SEQ ID NO: 133 y dominio variable de cadena ligera con SEQ ID NO: 134.

En un cuarto enfoque, una genoteca de fagos de anticuerpos se tamizó para generar fragmentos scFv adicionales contra CD38 humano. La genoteca tenía una diversidad basada en los genes V humanos de origen natural. Esta genoteca de presentación de fagos de anticuerpos derivados de donantes usó ADNc amplificado a partir de linfocitos de sangre procedentes de 48 donantes humanos de los cuales 70% tenía una enfermedad autoinmune (vasculitis, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatía, artritis reumatoide y esclerodermia). La construcción de la genoteca siguió el protocolo descrito por Schofield et al. (2007, Genome Biol., 8(11): R254) con una diversidad total de 2.53 x 10e10 clones. Los fragmentos de scFv que reconocen CD38 de humano y/o de mono cynomolgus se aislaron de esta genoteca de presentación de fagos derivados de donantes de la siguiente manera. Los fragmentos de scFv se aislaron en una serie de ciclos de selección repetidos en los antígenos CD38 de humano y/o mono cynomolgus derivados de forma recombinante (véase la sección de Materiales y Métodos). Se conocen métodos para tamizar genotecas de presentación de fagos de anticuerpos (Viti F et al, (2000) Methods Enzymol, 326.: 480-505). Brevemente, tras la incubación con la genoteca, el antígeno inmovilizado que había sido revestido previamente en un inmunotubo de plástico (durante la noche en PBS a una concentración de 20 µg/ml) o capturado en perlas de estreptavidina (cuando se utiliza una forma marcada con biotina del antígeno, el antígeno capturado a una concentración de 50

nM durante todo el procedimiento de selección), los fagos unidos se recuperaron mientras que los fagos no unidos se retiraron con lavado. Los fagos unidos fueron rescatados como se describe por Marks et al (Marks JD et al, (1991) J Mol Biol, 222 (3): 581-97) y el procedimiento de selección se repitió tres veces. Más de mil clones de la segunda y tercera ronda de selección se expresaron y se analizaron por ELISA contra los antígenos CD38 de humano y mono cynomolgus. Los clones positivos fueron sometidos a secuenciación de ADN y algunos de los clones únicos se analizaron adicionalmente por su capacidad de unirse a líneas celulares que expresan CD38 humano. Tras una primera ronda de selección en una versión marcada con biotina del antígeno CD38 humano inmovilizado sobre perlas de estreptavidina y una segunda ronda de selección en una versión marcada con biotina del antígeno CD38 de mono cynomolgus inmovilizado sobre perlas de estreptavidina, un fragmento preferido scFv (clon No. 767) que tiene una secuencia de cadena pesada variable con SEQ ID NO: 135 y una cadena ligera variable con SEQ ID NO: 136 fue seleccionada por su capacidad para unir CD38 de humano y de mono cynomolgus. Cuando se formatea como un anticuerpo IgG1 humano, clon 767 tenía una KD de aproximadamente 300 nM para CD38 humano (figura 11E) y aproximadamente 1.2 µM para CD38 de mono cynomolgus (datos no mostrados) (clon 767 de anticuerpo IgG1 se denomina en el presente documento como anticuerpo 767 humano con la cadena pesada de SEQ ID NO: 137 y cadena ligera con SEQ ID NO: 138). La termo-estabilidad de FAB (FAB Tm de los análisis de DSC) era de 70.2°C (figura 11I). El dominio del clon 767 pertenece a la subclase del dominio VH3.

OX40

Un anticuerpo biespecífico de direccionamiento de CD3 y OX40 permitirá el direccionamiento y el agotamiento de los linfocitos T activados. En esta combinación, los linfocitos T activados, que expresan las moléculas CD3 y OX40, se acoplarán en un procedimiento de eliminación mutua que resulta en una rápida desaparición de células. El co-acoplamiento de CD3 humano y OX40 por un anticuerpo biespecífico puede lograr una eliminación efectiva de células T patogénicas en un corto período de tiempo. OX40 es un miembro de la superfamilia-TNFR de receptores y se identificó primero en 1987 como una glicoproteína de 50 kDa expresada en las células T CD4+ activadas de la rata (Paterson DJ et al., (1987) Mol. Immunol. 24: 1281-90). A diferencia de CD28, OX40 no se expresa constitutivamente en las células T sin tratamiento previo, pero es inducida después del acoplamiento del receptor de células T (TCR). OX40 es una molécula co-estimuladora secundaria, expresada después de 24 a 72 horas después de la activación; su ligando, OX40L, tampoco se expresa en las células presentadoras de antígenos en reposo, pero se expresa después de su activación.

El anticuerpo OX40 de ratón anti-humano descrito en la publicación PCT No: WO2013008171 (dominios de cadena pesada y cadena ligera con SEQ ID NO: 139 y 140, respectivamente) se puede utilizar como una fuente de sitio de unión a antígeno OX40 anti-humano. Una versión humanizada de este anticuerpo basado en el método de humanización de mejor ajuste también se da a conocer en la publicación PCT No: WO2013008171

(dominios de cadena pesada y cadena ligera con SEQ ID NO: 141 y 142, respectivamente, y con ambos anticuerpos siendo modificables para reformatear en un formato BEAT.

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el hibridoma OX40 anti-humano están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Sólo dos dominios VH y VL humanizados se investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH anti-OX40 humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; anti-OX40 humanizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 278).

VH anti-OX40 humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; anti-OX40 humanizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 279).

VL anti-OX40 humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; anti-OX40 humanizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 280).

VL anti-OX40 humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; anti-OX40 humanizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 281).

CD20

Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para matar las células B que expresan CD20 pueden ser útiles para el tratamiento de diferentes formas de cáncer de linfomas humanos. Varios anticuerpos CD20 anti-humanos se han descrito como reactivos de investigación o candidatos terapéuticos. Entre los mejores anticuerpos CD20 caracterizados anti-humanos son el anticuerpo quimérico rituximab y variantes humanizadas del mismo (anticuerpo quimérico rituximab, nombre comercial Rituxan®, publicación PCT No: WO1994011026; dominio VH de ratón de SEQ ID NO: 143 y dominio VL de SEQ ID NO: 144).

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el anticuerpo quimérico rituximab están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Dos dominios VH y VL humanizados se

investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH rituximab humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; rituximab humanizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 282).

VH rituximab humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; rituximab humanizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 283).

VL rituximab humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; rituximab humanizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 284).

VL rituximab humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; rituximab humanizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 285).

EGFR

Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para eliminar las células cancerosas positivas de EGFR pueden ser útiles para tratar diferentes formas de cánceres humanos, preferiblemente cánceres de páncreas humanos y cánceres de colon humano. Varios anticuerpos EGFR anti-humanos se han descrito como reactivos de investigación o candidatos terapéuticos. Entre los mejores anticuerpos anti-EGFR humanos caracterizados son el anticuerpo cetuximab quimérico y variantes humanizadas de los mismos. (Anticuerpo quimérico cetuximab, nombre comercial Erbitux®, C225, IMC-C225; Publicación PCT No: WO199640210; dominio VH de ratón con SEQ ID NO: 145 y dominio VL de ratón con SEQ ID NO: 146).

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el anticuerpo quimérico Erbitux® están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Dos dominios VH y VL humanizados se investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas

que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH Erbitux humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Erbitux humanizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 286).

VH Erbitux humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; Erbitux humanizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 287).

VL Erbitux humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Erbitux humanizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 288).

VL Erbitux humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; Erbitux humanizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 289).

Otro anticuerpo EGFR anti-humano bien caracterizado es el anticuerpo humano panitumumab y variantes humanizadas de los mismos (anticuerpo panitumumab humano, nombre comercial Vectibix®, publicación PCT No: WO2012138997; dominio VH de ratón con SEQ ID NO: 290 y dominio VL de ratón con SEQ ID NO: 291).

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el anticuerpo quimérico Vectibix® están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Dos dominios VH y VL humanizados se investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH Vectibix humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Vectibix humanizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 292).

VH Vectibix humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; Vectibix humanizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 293).

VL Vectibix humanizado y estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Vectibix humanizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 294).

VL Vectibix humanizado y estabilizado que tiene todas las retro-mutaciones posibles; Vectibix humanizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 295).

<u>CD19</u>

Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para matar las células B de expresión de CD19 serán útiles para el tratamiento de diferentes formas de

cánceres de la sangre humana y mieloide. La molécula CD19 humana es un receptor de superficie celular estructuralmente distinto expresado en la superficie de células B humanas, incluyendo, pero no limitado a, células pre-B, células B en el desarrollo temprano (es decir, células B inmaduras), células B maduras a través de la diferenciación terminal en células plasmáticas y células B malignas. CD19 se expresa por la mayoría de las leucemias agudas linfoblásticas pre-B (ALL), linfomas no Hodgkin, leucemias linfocíticas crónicas de células B (LLC), leucemias pro-linfocíticas, leucemias de células pilosas, leucemias linfocíticas agudas comunes y algunas leucemias linfoblásticas Null-agudas (Nadler LM et al. (1983) J Immunol, 131: 244-250; Anderson KC et al., (1984) Blood, 63: 1424-1433; Loken MR et al. (1987) Blood, 70: 1316-1324; Uckun FM et al. (1988) Blood, 71: 13-29; Scheuermann RH & Racila E (1995) Leuk Lymphoma, 18: 385-397). La expresión de CD19 en las células plasmáticas sugiere, además, que puede expresarse en tumores de células B diferenciadas como el mieloma múltiple, plasmocitoma, tumores de Waldenstrom (Grossbard ML et al. (1998) Br J Haematol, 102: 509-15; Treon SP et al. (2003) Semin Oncol, 30: 248-52).

Anticuerpos CD19 anti-humanos humanizados descritos en la publicación PCT No: WO2010/095031 utilizan los cuadros de dominio variable de VH3-23 y VK1 y se puede utilizar para producir anticuerpos biespecíficos tal como se describe en el ejemplo 2.1. El anticuerpo CD19 anti-humano humanizado que tiene un dominio VH con SEQ ID NO: 296 y un dominio VL con SEQ ID NO: 297 se utiliza y además se anula por la unión de proteína A utilizando las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT.

IgE

Los anticuerpos biespecíficos que redirigen las células T para matar las células B positivas IgE unidas a la membrana pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria diferente tal como asma o fibrosis. Varios anticuerpos IgE anti-humanos se han descrito como reactivos de investigación o candidatos terapéuticos. Entre los mejores anticuerpos IgE anti-humanos caracterizados son el anticuerpo omalizumab (nombre comercial Xolair®, publicación USPTO No: US6,761,889, US6,329,509 y US20080003218A1; Presta LG et al., (1993) J lmmunol, 151: 2623-2632; dominio VH humanizado con SEQ ID NO: 298 y dominio VL con SEQ ID NO: 299) y sus variantes.

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el anticuerpo Omalizumab están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Dos dominios VH y VL estabilizados se investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no

tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH Omalizumab estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Omalizumab estabilizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 300).

VH Omalizumab estabilizado que no tiene retro-mutaciones posibles; Omalizumab estabilizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 301).

VL Omalizumab estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Omalizumab estabilizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 302).

VL Omalizumab estabilizado que no tiene retro-mutaciones posibles; Omalizumab estabilizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 303).

Otro ejemplo de anticuerpo IgE anti-humano es el anticuerpo de ratón BSW17 (Vogel M et al., (2004) J Mol Biol, 341(2): 477-89; dominio VH de ratón con SEQ ID NO: 304 y dominio VL de ratón con SEQ ID NO: 305).

Siguiendo los métodos y el flujo de trabajo que se describen en el ejemplo 2.1, los dominios humanizados VH y VL para el anticuerpo Bsw17 humanizado están diseñados a través de injerto de CDR en los cuadros de línea germinal VH3-23 y VK1, respectivamente. Los dominios variables basados en VH3 resultante se abrogan además para la unión de la proteína A utilizando los sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) en función de su uso en un formato de anticuerpos BEAT. Dos dominios VH y VL estabilizados se investigaron difiriendo por su diferente grado de retro-mutaciones. Las retro- mutaciones se identificaron a partir de alineaciones de secuencias entre los dominios variables de anticuerpos de origen y VH3 y VK1 injertadas con CDR similar al primer anticuerpo prototipo y el enfoque descrito en el ejemplo 2.1. Estos dominios variables injertados con CDR no tienen retro-mutaciones y se denominan aquí como mininjertos. Estas secuencias fueron luego modificadas adicionalmente para incluir todas las retro-mutaciones identificadas a partir de la alineación anterior y dando lugar a secuencias de dominio variable modificadas que son referidas en este documento como maxinjertos. Las secuencias resultantes se resumen a continuación:

VH Bsw17 estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Bsw17 estabilizado/VH mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 306).

VH Bsw17 estabilizado que no tiene retro-mutaciones posibles; Bsw17 estabilizado/VH maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 307).

VL Bsw17 estabilizado que no tiene retro-mutaciones; Bsw17 estabilizado/VL mininjerto abreviado (SEQ ID NO: 308).

VL Bsw17 estabilizado que no tiene retro-mutaciones posibles; Bsw17 estabilizado/VL maxinjerto abreviado (SEQ ID NO: 309).

EJEMPLO 3

Producción de inmunoglobulinas heterodiméricas de redireccionamiento de células T

Tecnología 3.1 BEAT® y sistema de purificación incorporado

Los anticuerpos BEAT son heterodímeros de cadena pesada basados en un concepto único de bio-mimetismo que exhiben heterodimerización superior sobre la tecnología "botón en el ojal" (publicación PCT No: WO2012131555). La plataforma BEAT se basa en un intercambio de interfaz de aminoácidos en las posiciones equivalentes 3D entre pares de dominio de inmunoglobulina homo o heterodimérica que ocurren naturalmente para crear nuevos heterodímeros que se pueden utilizar como bloques de construcción para los anticuerpos biespecíficos basados en Fc. La tecnología permite el diseño de los anticuerpos biespecíficos basados en Fc utilizando cualquier tipo de andamio de unión a antígeno. Un formato scFv-FAB se usa en el presente documento para diseñar anticuerpos biespecíficos basados en Fc sin la necesidad de desarrollar una cadena ligera común para ambos sitios de unión de antígeno.

Dado que los anticuerpos BEAT son heterodímeros de cadena pesada, es necesario distinguir entre las dos cadenas pesadas diferentes. Estas se denominan aquí como cadenas BTA y BTB. Las cadenas BTA y BTB como se usa en el presente, abarcan un sitio de unión al antígeno, una región bisagra de IgG1 humana, un dominio CH2 procedente de un isotipo IgG3 o IgG1 y un dominio CH3 modificado procedente de un isotipo IgG3 o IgG1 humano. Algunos de los dominios BTA y BTB CH3 eran variantes idénticas o modificadas de los dominios descritos en la publicación PCT No: WO2012131555. dominios BTA y BTB CH3 fueron seleccionados de los grupos que consisten en: (BTA) SEQ ID NO: 147, 148, 149, 153, 154, y 155, y (BTB) SEQ ID NO: 150, 151, 152, 156, 157, y 158. Los emparejamientos de dominio preferidos BTA-BTB CH3 se seleccionan del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 147 con SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 148 con SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 149 con SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 147 con SEQ ID NO: 152, y SEQ ID NO: 148 con SEQ ID NO: 152. Los emparejamientos de dominio más preferidos BTA-BTB CH3 se seleccionan del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 147 con SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 148 con SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 154 con SEQ ID NO: 150, y SEQ ID NO: 154 con SEQ ID NO: 152.

Como se describió anteriormente, los heterodímeros de cadena pesada BEAT con una unión asimétrica a la proteína A se pueden crear utilizando dominios parentales de isotipos de inmunoglobulinas que no tienen unión a la proteína A (Publicación PCT No: WO2012131555). Una diferencia en el número de sitios de unión de proteína A entre las especies homo y heterodiméricas es particularmente útil para resolver estas especies moleculares mediante cromatografía de proteína A. Para evitar una unión residual que interferirá con la separación de especies por cromatografía de proteína A, es necesario anular cualquiera de los sitios de unión de proteína A secundaria que se encuentran de forma natural dentro de la subclase VH3 de los dominios variables de cadena pesada humana. Cuando los sitios de unión al antígeno se originan de la familia VH3, la anulación de su sitio de unión de proteína A se puede lograr a través de las sustituciones G65S o N82aS

(numeración de Kabat).

Cuando se prepara un anticuerpo biespecífico abarcado por la presente invención, usando un sitio de unión de antígeno de origen VH3 y un sitio de unión de antígeno a partir de un origen no VH3, el sitio de unión de antígeno de origen VH3 necesita estar situado en la cadena pesada que no une la proteína A en su región Fc. Alternativamente, el sitio de unión de antígeno de origen VH3 puede ser sustituido con la sustitución N82aS o sustitución G65S o sus sustituciones equivalentes para anular la unión de proteína A. Cuando se prepara un anticuerpo biespecífico de la presente invención utilizando un par de sitios de unión de antígeno de origen VH3, la única posibilidad es la de anular la unión de proteína A en al menos uno de los sitios de unión de antígeno basado en VH3 a través de las sustituciones de aminoácido descritas anteriormente. Preferiblemente, los anticuerpos biespecíficos de la presente invención están diseñados para crear uno de los dos homodímeros sin sitio de unión de proteína A. Más preferiblemente, los anticuerpos biespecíficos de la presente invención están diseñados para crear un homodímero sin sitio de unión de proteína A, y el otro homodímero que tiene una diferencia sustancial en su número de sitios de unión de proteína A (al menos un sitio de unión de proteína A, preferiblemente dos sitios de unión de proteína A) sobre el heterodímero de interés.

Los mecanismos de la toxicidad provocados por anticuerpos épsilon CD3 anti-humanos monoespecíficos han estado bajo investigación extensa; los mecanismos directos se han enlazado con la afinidad, el epítope y la valencia de los anticuerpos pero los mecanismos indirectos de toxicidad también se han descrito. Estos mecanismos indirectos de toxicidad están mediados por la región Fc de los anticuerpos épsilon CD3 anti-humanos que interactúan con células inmunes que expresan el receptor Fc y que conducen a la activación de célula T transitoria y la liberación de citoquinas. Con el objetivo de mejorar la seguridad, épsilon CD3 humano de direccionamiento de anticuerpos BEAT se anula por la unión del receptor Fc en su región bisagra inferior. La unión del receptor Fc se anula o reduce utilizando las sustituciones L234A y L235A (numeración de EU; Strohl WR et al, (2009) Curr Opin Biotechnol, 20(6): 685-91); que frecuentemente se denominan como las sustituciones LALA.

Ejemplos de anticuerpos BEAT abarcan al menos un dominio VH3 anulado para la unión de proteína A

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de HER2/CD3

Los brazos épsilon anti-HER2 y anti-CD3 se pueden formatear ya sea como un tipo de scFv-Fc de las cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento Fab fusionado a una cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera similar para ensamblar en un sitio de unión de antígeno funcional.

Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la

unión de proteína A residual se anula en el uso de sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado. Los ejemplos de anticuerpos que dirigen el antígeno HER2 humano y épsilon CD3 humano se formatearon como sigue:

Un primer anticuerpo BEAT HER2/CD3 se diseña usando una combinación de sitios de unión a antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para épsilon CD3 anti-CD3 y los brazos HER2 anti-humanos, respectivamente. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 159) que incluye una región de cadena pesada variable con la sustitución N82aS (numeración Kabat), una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 47). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 160) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 (figura 12A formato A).

Un segundo anticuerpo BEAT HER2/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y HER2 anti-humano, respectivamente. El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 161) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 3). El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 162) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3-2 (figura 12A formato B).

Un tercer anticuerpo BEAT HER2/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y HER2 anti-humano, respectivamente. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO:

163) que incluye un dominio de cadena pesada variable con la sustitución G65S (numeración Kabat), una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 47). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de la subclase de dominio VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 164) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. La porción de scFv del anticuerpo biespecífico se estabilizó adicionalmente usando un enlace disulfuro diseñado entre los dominios de cadena pesada y ligera en la cadena pesada 44 (G44C) y cadena ligera 100 (Q100C) de posición Kabat como se describe en la publicación PCT No WO 1994029350. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3-3 (figura 12B formato C).

Un cuarto anticuerpo BEAT HER2/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y HER2 anti-humano, respectivamente. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 165) que incluye un dominio de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 166). Este montaje de cadena pesada y ligera abarcaba una versión humanizada del anticuerpo CD3 épsilon anti-humano (SP34) como se describe en la publicación PCT No: WO2008119565. El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 167) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) (figura 12B formato D).

Un quinto anticuerpo BEAT HER2/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y HER2 anti-humano, respectivamente. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 168) que incluye un dominio de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región

bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 89). Este brazo del anticuerpo biespecífico abarcaba los dominios variables del anticuerpo SP34 VH1/VL21 humanizado descrito en el ejemplo 2.1. El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 167) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Este brazo es equivalente al brazo BEAT HER2/CD3(SP34) anti-HER2 descrito anteriormente (véase la figura 12B formato D). La cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de la subclase de dominio VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) (figura 12C formato E).

Los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1, BEAT HER2/CD3-2, BEAT HER2/CD3-3, BEAT HER2/CD3 (SP34), y BEAT HER2/CD3 (SP34-kappa1) se expresaron de forma transitoria, se purificaron y se probaron *in vitro* para su afinidad hacia los antígenos HER2 y épsilon CD3, su estabilidad y su capacidad para redirigir la eliminación de célula T. Los rendimientos de expresión transitoria están en el intervalo de 5-15 mg/l de sobrenadante de cultivo para todos los anticuerpos BEAT. De manera importante, todos los anticuerpos biespecíficos exhiben un nivel muy bajo de contaminantes homodiméricos en su preparación después de un solo paso de cromatografía de proteína A.

Puesto que todos estos anticuerpos BEAT se diseñaron tanto con el brazo que incluye un dominio VH3, solamente la anulación de unión de proteína A en al menos un dominio VH3 permitido para purificar fácilmente el heterodímero de interés utilizando la del método de purificación diferencial preferido (véase la figura 2E). Un ejemplo de una traza de purificación de proteína A diferencial para el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 se muestra en la figura 13, y la figura 14 muestra el perfil de electroforesis capilar del heterodímero purificado. Sólo un contenido marginal de contaminantes homodiméricos puede ser identificado a partir de este perfil. Los homodímeros de cadena pesada formateados para llevar una porción FAB no se encuentran ya que estos no unen la proteína A. Los homodímeros de la cadena pesada formateados para llevar los fragmentos scFv se encuentran en una proporción marginal (2.5%), lo que resulta en un contenido de heterodímero de 97% después de un solo paso de cromatografía de proteína A. Los anticuerpos BEAT HER2/CD3-2, BEAT HER2/CD3-3, BEAT HER2/CD3 (SP34), y BEAT HER2/CD3 (SP34-kappa1) purificados a niveles similares de homogeneidad y pureza después de un solo paso de cromatografía de proteína A. Los anticuerpos BEAT HER2/CD3-3 mostraron una proporción de agregados de heterodímero unido con disulfuro después de cromatografía de proteína A (27%) que se elimina por cromatografía de intercambio catiónico.

Para demostrar además que la anulación de la unión de proteína A dentro de

heterodímeros de cadena pesada basados en VH3 impacta grandemente en la pureza de cromatografía de proteína A posterior, un anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 se diseña sin la sustitución de N82aS mencionado anteriormente. La figura 15A y 15B muestran el análisis SDS-PAGE de fracciones de cromatografía de proteína A eluida para BEAT HER2/CD3-1 y su versión de N82aS no sustituida, respectivamente. A pH 4, la fracción eluida para la versión N82aS no sustituida exhibe una banda adicional que corresponde a homodímeros de la cadena pesada formateados para llevar un brazo FAB (figura 15B) mientras la versión de BEAT HER2/CD3 de N82aS sustituida no lo hace (figura 15A), dado que la cadena pesada formateada para llevar un brazo FAB no tiene unión a la proteína A en su región Fc (región Fc basada en isotipo de IgG3 humana), sólo se puede deducir que los dominios variables basados en VH3 encontrados en estas especies homodiméricas son responsables para la unión de proteína A. Este resultado demuestra claramente la utilidad de la anulación de la unión de proteína A dentro de los heterodímeros de cadena pesada basados en VH3.

Los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2 tienen valores de KD similares para los antígenos de épsilon CD3 humano y HER humano. Los valores de KD están en el intervalo de 0.50 - 2 nM para el antígeno HER2 humano y 1-2 µM para el antígeno épsilon CD3 humano (medido por SPR usando el constructo CD3gamma-epsilon-Fc humano (véase la sección de materiales y métodos; figuras 16A y 16B). Los perfiles de DSC para los dos anticuerpos biespecíficos son similares, en ambos casos las porciones de scFv ya sea que enganchan HER2 humano o épsilon CD3 humano han retenido sus buenos perfiles de termo-estabilidad con Tm en el intervalo de 68°C. Las porciones FAB en ambos anticuerpos tienen Tm en el intervalo de 82-83°C (figura 16C).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT que dirigen el antígeno HER2 humano y épsilon CD3 humano usando los secuencias VH y VL de herceptina humanizada se formatean como sigue: un BEAT HER2/CD3 está diseñado usando una combinación de sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.2 para los sitios de unión de antígeno de épsilon CD3 y HER2 anti-humano, respectivamente.

El brazo HER2 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 310) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 3). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2).

Ensayos de eliminación de células T *in vitro*

El mecanismo de acción de anticuerpos BEAT HER2/CD3 se basa en el direccionamiento de eliminación de célula T citotóxica hacia células objetivo al puentear el antígeno CD3 en la superficie celular de las células T citotóxicas y el antígeno HER2 expresado en las células objetivo.

La potencia de los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2 para redirigir la muerte de célula T se midió utilizando un método basado en citometría de flujo (denominado aquí como método RDL-FACS) o un método basado colorimétrico (denominado aquí como método RDL-MTS). La línea celular HER2 de expresión alta JIMT-1, una línea celular de carcinoma de mama resistente Herceptin® (trastuzumab), la línea celular HER2 de expresión alta BT-474, una línea celular de carcinoma de mama sensible Herceptin® (trastuzumab) y la línea celular de adenocarcinoma de mama de expresión HER2 baja MDA-MB-231 se cultivaron individualmente durante 48 horas en la presencia de PBMC humanos y diluciones seriales de los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 o anticuerpos de control. En estos ensayos, PBMC humanos de donaciones de sangre se utilizaron como una fuente de linfocitos T citotóxicos. Una relación de células efectoras a células objetivo de 10:1 se utilizó en todos los ensayos. Los controles negativos se proporcionan en la forma de muestras sin tratamiento con anticuerpo (células objetivo y sólo PBMC humanos). La citotoxicidad se determinó usando los métodos RDL-FACS o RDL-MTS después del periodo de incubación (véase la sección de materiales y métodos). Los resultados mostraron que los anticuerpos de control no desencadenan citotoxicidad específica mediada por células T. En contraste los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y -2 inducen una muerte celular objetivo de tumor, dependiente de dosis, muy potente. La eliminación máxima es de cerca del 100%. Ambos métodos de lectura métodos dieron resultados cercanos. La variabilidad de donador-donador se representa por aproximadamente unas diez veces diferentes en EC50 entre los métodos. Las EC_{50} medidas se correlacionan con el nivel de expresión del antígeno HER2 por las líneas de células objetivo.

Las células BT-474 expresan la mayoría del antígeno HER2 y EC50 para los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y -2 están en el intervalo sub-picomolar a picomolar (0.6 y 2 pM, respectivamente, figura 17A). Las células JIMT-1 han enmascarado el antígeno HER2 en su superficie celular (Nagy P et al. (2005), Cancer Res, 65(2): 473-482) y por lo tanto exhiben unión de Herceptin® baja a pesar de tener la expresión de HER2 alta. Sorprendentemente, ambos anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y -2 tienen EC_{50} en el intervalo picomolar contra las células JIMT-1, como se mide por el método RDL-MTS (21 y 16 pM, respectivamente; figura 17B). Cuando se mide con el método RDL-FACS, el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 tiene una EC_{50} de 1.4 pM. La línea celular de adenocarcinoma de mama de expresión HER2 baja MDA-MB-231 es menos sensible que las dos líneas celulares anteriores con ambos anticuerpos que exhiben EC_{50} sub-nanomolares (ambos valores cercanos a 0.2 nM; figura 17C). Cuando se mide con el método RDL-FACS, el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 tiene una EC_{50} de 0.08 nM. Tomados en conjunto, estos resultados

muestran que los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y -2 son altamente potentes en la reorientación de la eliminación de célula T contra varias líneas celulares de cáncer de mama que expresan HER2.

El anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34) incluye una versión humanizada del anticuerpo épsilon CD3 anti-humano (SP34) descrito en la publicación PCT No: WO2008119565. La capacidad de este formato de anticuerpo BEAT para redirigir la eliminación de célula T hacia células HER2+ se investiga *in vitro*. Dos diferentes líneas celulares HER2+ se utilizaron en ensayos de eliminación, una línea celular de expresión HER2 alta (NCI-N87) y una línea celular de expresión HER2 baja (HT-1080) (véase la sección de materiales y métodos). Las figuras 17D-E muestran la eliminación redirigida de célula T de células NCI-N87 y HT-1080 por el anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34), respectivamente. Los ensayos utilizaron una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-MTS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección materiales y métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34) es altamente potente en el re-direccionamiento de la eliminación de célula T contra las líneas celulares HER2+ con EC_{50} de 0.35 y 29 pM cuando el direccionamiento de las células NCI-N87 y HT-1080, respectivamente.

El anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34-kappa1) incluye la versión humanizada del anticuerpo épsilon CD3 anti-humano (SP34-kappa1) VH1/VL21 descrito en el ejemplo 2.1. La capacidad de este formato de anticuerpo BEAT para redirigir la eliminación de célula T hacia células HER2+ se investiga *in vitro*. Dos diferentes líneas celulares HER2+ se utilizaron en ensayos de eliminación, una línea celular de expresión HER2 alta (NCI-N87) y una línea celular de expresión HER2 baja (HT-1080) (véase la sección de materiales y métodos). Las figuras 17F-G muestran la eliminación redirigida de células T de células NCI-N87 y HT-1080 por el anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34-kappa1), respectivamente. Los ensayos utilizaron una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-MTS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección materiales y métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT HER2/CD3 (SP34-kappa1) es altamente potente en el re-direccionamiento de la eliminación de célula T contra las líneas celulares HER2+ con EC_{50} de 0.46 y 338 pM cuando se dirige a las células NCI-N87 y HT-1080, respectivamente.

Estudios de eficacia *in vivo*

Xenoinjertos JIMT-1

La eficacia *in vivo* del anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 se investiga usando un modelo de xenoinjerto JIMT-1/PBMC. Las PBMC humanas de las donaciones de sangre se utilizaron como una fuente de linfocitos T citotóxicos. Las células JIMT-1 de carcinoma de mama resistente a herceptin® se mezclaron en una relación 1:1 con PBMC humanos no estimulados (cuatro donadores diferentes) y posteriormente inyectados por vía subcutánea en los ratones con inmunodeficiencia (NOD/SCID). Tras el injerto, los animales se trataron con el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 por vía intravenosa tres veces por semana durante dos semanas. El tratamiento con anticuerpo comenzó 3 horas después del injerto y continuó en el día 2, 4, 7, 9 y 11 a partir de entonces.

Para evaluar el crecimiento del tumor sin PBMC, una cohorte de cada cinco se inocula por vía subcutánea con 5x10e6 células de JIMT-1 en ausencia de PBMC humanas, mientras que las cohortes restantes se inyectaron por vía subcutánea con mezclas de 5x10e6 células de JIMT-1 mezcladas con 5x10e6 PBMC humanas no estimulados de donadores saludables.

Las PBMC humanas, en la ausencia de anticuerpos no muestran un efecto negativo sobre el crecimiento de tumor (figura 18A). El tratamiento con el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1, en la presencia de células efectoras humanas inducen una completa supresión del crecimiento del tumor en la mayoría de los animales (18/20 tumores, figuras 18B-C). Dieciocho días después del último día de tratamiento, sólo el 11% de los tumores (2/18) comenzó a crecer de nuevo. Estos datos muestran claramente la eficacia antitumoral potente del anticuerpo BEAT HER2/CD3-1.

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de CD38/CD3

Los brazos épsilon anti-CD38 y anti-CD3 se pueden formatear ya sea como un tipo scFv-Fc de las cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento FAB fusionado a una cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera similar para ensamblar en un sitio de unión de antígeno funcional.

Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la unión de proteína A residual se anula en el uso de sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado. Los ejemplos de anticuerpos BEAT que dirigen el antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano se formatearon como sigue:

Un primer ejemplo de anticuerpos BEAT que dirigen el antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano usando las secuencias VH y VL de mejor ajuste HB7 humanizado se formatean como sigue:

Un anticuerpo BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD38 anti-humano, respectivamente. El brazo de CD38 anti-humano de la

inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 169) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 119). El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 162) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este brazo es equivalente al brazo épsilon BEAT HER2/CD3-2 anti-CD3 descrito anteriormente (véase la figura 12A formato B). Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 (figura 19 formato A).

El anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 se expresó de forma transitoria, se purificó y se ensayó *in vitro* por su afinidad hacia los antígenos épsilon CD38 y CD3, su estabilidad y su capacidad para redirigir la muerte de células T. El valor KD fue de 3.2 nM para el antígeno CD38 humano (medido por SPR; figura 20A). Los perfiles de DSC para el anticuerpo biespecífico mostraron buenos perfiles de termo-estabilidad con una Tm de aproximadamente 68°C para la porción de scFv. La porción de FAB tenía una Tm de aproximadamente 91°C (figura 20B).

Las líneas de células que expresan CD38 (véase la sección de Materiales y Métodos) se utilizaron para evaluar la matanza redirigida de células T en ensayos similares a los descritos en el ejemplo 3.2.1. La figura 21 muestra la matanza redirigida de células T de células de mieloma RPMI 8226 usando el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3. Observar que el ensayo utiliza células T purificadas como células efectoras con células efectoras para dirigir la relación de células objetivo de 10 a 1. Cuando se mide con el método RDL-FACS, el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 tenía una EC_{50} de 2.2 pM (media de 2 donantes, 48 horas de incubación).

Un segundo ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL del clon humano 767 se formatea como sigue: un anticuerpo BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD38 anti-humanos, respectivamente. El brazo de CD38 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 170) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 138). El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 171) que incluye un fragmento scFv, una

región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 (figura 19 formato B).

El anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 se expresó de forma transitoria, se purificó y se ensayó *in vitro* para su afinidad hacia los antígenos épsilon CD38 y CD3, su estabilidad y su capacidad para redirigir la muerte de células T. Las líneas de células que expresan CD38 (véase la sección de Materiales y Métodos) se utilizaron para evaluar la matanza redirigida de células T en ensayos similares a los descritos en el ejemplo 3.2.1. La figura 22 muestra la eliminación redirigida de células T de células Daudi usando el anticuerpo BEAT CD38-767/CD3. Observar que el ensayo utiliza PBMC humanas como células efectoras con células efectoras para dirigir la relación de células objetivo de 10:1. Cuando se mide con el método RDL-FACS, el anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 tenía una EC_{50} de 244 pM (media de 3 donantes, 24 horas de incubación).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de mejor cuadro 9G7 humanizado se formatea como sigue: un BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno CD38 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD38 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 312) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 132). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor cuadro/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL del clon 767 humano

se formatea como sigue: un BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno CD38 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD38 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 313) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 138). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2).

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de OX40/CD3

Los brazos épsilon anti-OX40 y anti-CD3 se pueden formatear ya sea como un tipo scFv-Fc de las cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento FAB fusionado a una cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera cognado para ensamblarse en un sitio de unión al antígeno funcional.

Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la unión de la proteína A residual fue anulada en el uso de las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado. Los ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de antígeno OX40 y épsilon CD3 humano fueron formateados como sigue:

Un ejemplo del anticuerpo BEAT OX40/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describen en el ejemplo 2.1 y 2.4 para los brazos épsilon CD3 anti-humanos y OX40 anti-humanos, respectivamente. El brazo OX40 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica utiliza los dominios variables del anticuerpo OX40 anti-humano humanizado descrito en la publicación PCT No: WO2013008171 (dominios variables de cadena pesada y cadena ligera con SEQ ID NO: 141 y 142, respectivamente) y consiste de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 172) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 173). El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 162) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una

región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de N82aS eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este brazo es equivalente al brazo épsilon BEAT HER2/CD3-2 anti-CD3 descrito anteriormente (véase la figura 12A formato B). Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT OX40/CD3 (figura 23).

La capacidad del anticuerpo BEAT OX40/CD3 para redirigir la muerte de las células T hacia las células OX40+ se investigó *in vitro*. La línea celular estable recombinante CHO[OX40] se utilizó en los ensayos de eliminación. La figura 24 muestran la muerte re-dirigida de las células T de células CHO[OX40] recombinantes estables por el anticuerpo BEAT OX40/CD3. Los ensayos utilizan PBMC humanas como células efectoras con una relación de células efectoras a células objetivo de 20 a 1, y el método de lectura RDL-MTS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección de Materiales y Métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT OX40/CD3 era muy potente en el re-direccionamiento de la muerte de células T contra las células CHO[OX40] recombinantes estables con una EC_{50} de 0.5 nM (media de 3 donantes).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno OX40 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL anti-OX40/maxinjerto humanizado se formatea como sigue: un BEAT OX40/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.4 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno OX40 anti-humano, respectivamente.

El brazo OX40 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 314) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 315). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT OX40maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno OX40 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL anti-OX40/mininjerto

humanizado se formatea como sigue: un BEAT OX40/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.4 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno OX40 anti-humano, respectivamente.

El brazo OX40 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 316) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 317). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT OX40 mininjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de CD20/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD20 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias VH y VL del anticuerpo rituximab de ratón se formatea como sigue:

Un BEAT CD20/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.5 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD20 anti-humano, respectivamente.

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD20 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL rituximab/maxinjerto humanizado se formatea como sigue: un BEAT CD20/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.5 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno CD20 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD20 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 318) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 319). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD20maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD20 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL rituximab/mininjerto humanizado se formatea como sigue: un BEAT CD20/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.5 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno CD20 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD20 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 320) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 321). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD20mininjerto/CD3(SP34-Kappa2).

<u>Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de EGFR/CD3</u>

Los brazos épsilon anti-EGFR y anti-CD3 se pueden formatear como un tipo scFv-Fc de cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento FAB fusionado a una cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera cognado para ensamblarse en un sitio de unión al antígeno funcional.

Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la unión de la proteína A residual fue anulada en el uso de las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado. Los ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de antígeno EGFR y épsilon CD3 humano fueron formateados como sigue:

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento de antígenos EGFR humano y épsilon CD3 humano se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 está diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y EGFR anti-humano, respectivamente. El brazo EGFR

anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 174) basado en los dominios variables de anticuerpo Erbitux de ratón (dominios variables de cadena pesada y cadena ligera de ratón con SEQ ID NO: 145 y 146, respectivamente) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 175). El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 171) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3. Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada. Este brazo es equivalente al brazo épsilon BEAT CD38-767/CD3 anti-CD3 descrito anteriormente (véase la figura 19 formato B). El anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFR/CD3 (figura 25).

El anticuerpo BEAT EGFR /CD3 se expresó de forma transitoria, se purificó y se ensayó *in vitro* para su capacidad para redirigir la muerte de células T contra las líneas celulares de EGFR+ humanas. La línea celular HT-29 se utilizó en ensayos de eliminación. La figura 26 muestra la muerte redirigida de células T de células HT-29 mediante el anticuerpo BEAT EGFR/CD3. Los ensayos utilizan PBMC humanas como células efectoras con una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-MTS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección de Materiales y Métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT EGFR/CD3 era muy potente en el re-direccionamiento de la muerte de células T contra las células HT-29 con una EC_{50} de 70.6 pM (media de 4 donantes).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de Erbitux/maxinjerto humanizado se formatea como sigue:

Un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión épsilon CD3 anti-humano y antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 322) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 323). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo

cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRcetux-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de Erbitux/mininjerto humanizado se formatea como sigue:

Un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión épsilon CD3 anti-humano y antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 324) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 325). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

La parte épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRcetux-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL Vectibix/maxinjerto humanizado se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 326) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 327). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro

VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRpani-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL Vectibix/mininjerto humanizado se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 328) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 329). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRpani-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2).

<u>Ejemplos de anticuerpos BEAT CD19/CD3</u>

Las cadenas pesadas anti-CD19 y anti-CD3 se pueden formatear como un tipo scFv-Fc de cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento FAB fusionado a una primera cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera cognado para ensamblarse en un sitio de unión al antígeno funcional. Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la unión de la proteína A residual fue anulada en el uso de las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado. Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD19 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL anti-CD19 humanizado descritas en WO2010095031

se formatea como sigue:

Un ejemplo de BEAT CD19/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.7 para los sitios de unión épsilon CD3 anti-humano y antígeno CD19 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD19 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 330) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 331). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2).

Las líneas celulares de expresión de CD19 descritas en la publicación PCT No: WO2010/095031 se utilizaron para evaluar la matanza redirigida de células T en ensayos similares a los descritos en el ejemplo 3.2.1.

Ejemplos de anticuerpos BEAT IgE/CD3

Las cadenas pesadas anti-IgE y anti-CD3 se pueden formatear como un tipo scFv-Fc de cadenas pesadas que consisten de un fragmento scFv fusionado a una primera cadena BEAT o como una cadena pesada que consiste en un fragmento FAB fusionado a una primera cadena BEAT similar a la de un anticuerpo de origen natural. La cadena pesada basada en FAB requiere su asociación con su cadena ligera cognado para ensamblarse en un sitio de unión al antígeno funcional. Las sustituciones L234A y L235A se introdujeron en las regiones CH2 y la unión de la proteína A residual fue anulada en el uso de las sustituciones G65S o N82aS (numeración de Kabat) cuando sea apropiado.

Los anticuerpos BEAT IgE/CD3 se diseñaron usando una combinación de sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.8 para los sitios de unión épsilon CD3 anti-humano y antígeno IgE anti-humano, respectivamente.

Las líneas celulares que expresan IgE en su superficie celular se describen en la publicación PCT No: WO2010/033736 y se pueden utilizar para evaluar la matanza redirigida de células T en ensayos similares a los descritos en el ejemplo 3.2.1.

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de omalizumab/maxinjerto estabilizado se formatea como sigue:

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una

cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 332) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 333). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgEomali-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de omalizumab/mininjerto estabilizado se formatea como sigue:

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 334) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 335). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgEomali-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de Bsw17/maxinjerto estabilizado se formatea como sigue:

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 336) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 337). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada

usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgEbsw17-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL de Bsw17/mininjerto estabilizado se formatea como sigue:

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 338) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 339). Esta cadena pesada abarca parte de una región IgG3 Fc humana y por lo tanto no tiene unión a la proteína A, ya que la cadena pesada usada aquí tenía su dominio variable de cadena pesada procedente de un cuadro VH3, el dominio VH se mutó para incluir la sustitución de G65S eliminando de este modo cualquier sitio de unión adicional de la proteína A dentro de la cadena pesada.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgE bsw17-mininjerto/CD3 (SP34-kappa2).

Ejemplos de anticuerpos BEAT abarcando sólo un dominio VH3

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de CD38/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL HB7/mejor ajuste humanizado se formatea como sigue: un BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD38 anti-humano, respectivamente. El brazo de CD38 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 176) que incluye un dominio de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 119). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A, ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 177) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este montaje de cadena pesada y ligera abarcaba una versión humanizada del anticuerpo CD3 épsilon anti-humano (SP34) como se describe en la publicación PCT No: WO2008119565. Este formato de anticuerpo BEAT se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) (figura 27 formato A).

La capacidad del anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) para redirigir la muerte de las células T hacia las células CD38+ se investigó *in vitro*. La línea celular de linfoblastos B Daudi CD38+ se utilizó en ensayos de eliminación. La figura 28 muestra la muerte redirigida de células T de células Daudi mediante el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34). Los ensayos utilizan PBMC humanas como células efectoras con una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-FACS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección de Materiales y Métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) era muy potente en el re-direccionamiento de la muerte de células T contra la línea celular Daudi CD38+ con una EC_{50} de 1.8 pM (media de 3 donantes).

Un segundo ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD38 humano y épsilon CD3 humano usando las secuencias de VH y VL de mejor ajuste 9G7 humanizado (SEQ ID NO: 129 y 130, respectivamente) fue formateado como sigue: un BEAT CD38/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.3 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD38 anti-humano, respectivamente. El brazo de CD38 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 178) que incluye un dominio de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT

basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 128). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A, ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3. El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 179) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este brazo del anticuerpo biespecífico abarca los dominios variables del anticuerpo SP34 VH5/VL32 humanizado descrito en el ejemplo 2.1. Este formato de anticuerpo BEAT se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) (figura 27 formato B). El anticuerpo CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) tenía un valor KD de 18 nM para la proteína de fusión CD3 1-26_Fc humana (figura 29).

La capacidad del anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) para redirigir la muerte de las células T hacia las células CD38+ se investigó *in vitro*. La línea celular de linfoblastos B Daudi CD38+ se utilizó en ensayos de eliminación. La figura 30 muestra la muerte redirigida de células T de células Daudi mediante el anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2). Los ensayos utilizan PBMC humanas como células efectoras con una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-FACS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección de Materiales y Métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) era muy potente en el re-direccionamiento de la muerte de células T contra la línea celular Daudi CD38+ con una EC_{50} de 2 pM (media de 3 donantes).

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de OX40/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno OX40 humano y épsilon CD3 humano usando las secuencias de VH y VL de anticuerpo anti-OX40 humanizado (publicación PCT No: WO2013008171) se formatea como sigue:

Un BEAT Ox40/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.4 para los sitios de unión épsilon CD3 anti-humano y antígeno OX40 anti-humano, respectivamente.

El brazo OX40 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 340) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 173). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A

(numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2) .

Las líneas celulares que expresan OX40 humano descritas anteriormente se utilizan para evaluar la muerte redirigida de células T en ensayos similares a los descritos en el ejemplo 3.2.4.

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de CD20/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD20 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias VH y VL del anticuerpo rituximab de ratón se formatea como sigue:

Un BEAT CD20/CD3 fue diseñado usando una combinación de los sitios de unión de antígeno descritos en el ejemplo 2.1 y 2.5 para los brazos épsilon CD3 anti-humano y CD20 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD20 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 180) basado en los dominios variables de anticuerpo rituximab de ratón (dominios variables de cadena pesada y cadena ligera de ratón con SEQ ID NO: 143 y 144, respectivamente) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 181). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A, ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 177) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este brazo es equivalente al brazo épsilon BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 anti-CD3 descrito anteriormente (véase la figura 27 formato A). Este fragmento de scFv abarca una versión humanizada del anticuerpo SP34 épsilon CD3 anti-humano como se describe en la publicación PCT No: WO 2008119565 (dominios VH y VL con SEQ ID NO: 182 y 183, respectivamente). Este formato de anticuerpo BEAT se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34) (figura 31).

El anticuerpo BEAT CD20/CD3 (SP34) se expresó de forma transitoria, se purificó y se ensayó *in vitro* para su capacidad para redirigir la muerte de células T contra las líneas celulares CD20+ humanas. La línea celular de linfoblastos B Daudi CD38+ se utilizó en ensayos de eliminación. La figura 32 muestra la muerte redirigida de células T de células Daudi mediante el anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34). Los ensayos utilizan PBMC humanas como células efectoras con una relación de células efectoras a células objetivo de 10 a 1, y el método de lectura RDL-FACS después de un período de 48 horas de incubación (véase la sección de Materiales y Métodos). Los resultados muestran que el anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34) era muy potente en el re-direccionamiento de la muerte de células T

contra las células Daudi con una EC_{50} de 25 pM (media de 3 donantes).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno CD20 humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL rituximab quimérico se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.5 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno CD20 anti-humano, respectivamente.

El brazo CD20 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 341) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 181). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2).

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de EGFR/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL Erbitux de ratón se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 342) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 175). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno EGFR humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL Vectibix humano se formatea como sigue: un BEAT EGFR/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.6 para los sitios de unión de

épsilon CD3 anti-humano y de antígeno EGFR anti-humano, respectivamente.

El brazo EGFR anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 343) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 344). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2).

Ejemplos de anticuerpos BEAT de direccionamiento de IgE/CD3

Un ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL omalizumab humanizado se formatea como sigue: un BEAT IgE/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.8 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno IgE anti-humano, respectivamente.

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 345) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 346). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2).

Otro ejemplo de anticuerpos BEAT de direccionamiento del antígeno IgE humano y épsilon CD3 humano utilizando las secuencias de VH y VL Bsw17 de ratón se formatea como sigue: un BEAT IgE/CD3 fue diseñado usando una combinación de sitios de unión a antígeno que se describe en el ejemplo 2.1 y 2.8 para los sitios de unión de épsilon CD3 anti-humano y de antígeno IgE anti-humano, respectivamente.

El brazo IgE anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 347) que incluye una región de cadena pesada variable, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ3 con sustituciones L234A y

L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ3 ensamblado con su cadena ligera cognado (SEQ ID NO: 348). Esta cadena pesada no tiene unión a la proteína A ya que abarca parte de una región Fc IgG3 humana y tiene su dominio variable de cadena pesada procedente de una subclase de dominio no VH3.

El brazo épsilon CD3 anti-humano de la inmunoglobulina heterodimérica consta de una cadena pesada BEAT (SEQ ID NO: 311) que incluye un fragmento scFv, una región CH1 γ1, una región bisagra γ1, una región CH2 γ1 con sustituciones L234A y L235A (numeración de EU), y un dominio CH3 BEAT basado en γ1. Este anticuerpo biespecífico se denomina en este documento como anticuerpo BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2).

Las líneas celulares que expresan IgE de membrana descritas se utilizan para evaluar la muerte redirigida de células T en ensayos similares a los descritos anteriormente.

Listado de Secuencias

SEQ ID NO: 1 - Fc 133	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2 - cadena pesada anti-HER2 FAB-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 3 - cadena ligera anti-HER2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 4 - anti-HER2 scFv-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPP TFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRF TQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 5 - cadena pesada anti-HER2 FAB	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

SEQ ID NO: 6 - cadena pesada anti-HER2 FAB G65S	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 7 - cadena pesada anti-HER2 FAB R66Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGQFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 8 - cadena pesada anti-HER2 FAB T68V	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFVISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 9 - cadena pesada anti-HER2 FAB Q81E	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLEMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 10 - cadena pesada anti-HER2 FAB N82aS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 11 - cadena pesada anti-HER2 FAB R19G/T57A/Y59A	EVQLVESGGGLVQPGGSLGLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYA RAADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 12 - cadena pesada anti-HER2 FAB T57A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYA RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 13 - cadena pesada anti-HER2 FAB T57E	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYE RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO: 14 - cadena pesada anti-HER2 scFv(G65S)-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPP TFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRF TQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 15 - cadena pesada anti-HER2 scFv(N82aS)-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPP TFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRF TQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 16 - cadena pesada anti-HER2 FAB(G65S)-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 17 - cadena pesada anti-HER2 FAB(N82aS)-Fc 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 18 - dominio variable de cadena pesada OKT3	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 19 - dominio variable de cadena ligera OKT3	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVP AHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN
SEQ ID NO: 20 - dominio variable de cadena pesada Herceptina	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 21 - dominio variable de cadena ligera Herceptina	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 22 - dominio variable de cadena pesada de línea germinal humana IGHV3-23*04	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG~~SG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
SEQ ID NO: 23 - dominio variable de cadena ligera de línea germinal humana IGKV1-39*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
SEQ ID NO: 24 - dominio variable de cadena ligera de línea germinal humana IGKV3-20*01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
SEQ ID NO: 25 - OKT3 cadena pesada IgG1 quimérica	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 26 - OKT3 cadena ligera kappa humana quimérica	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVP AHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGLEWVAYINPSRGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 28 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 29 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGY TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 30 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGYT RYADSVKGRFTISTDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 31 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGY TRYADSVKGRFTISTDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 32 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGY TRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 33 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 34 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGY TNYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

SEQ ID NO: 35 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYIN PSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHY CLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 36 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYIN PSRGYTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHY CLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 37 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYIN PSRGYTYYADSVKSRATLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHY CLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 38 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYIN PSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCARYYDDHY CLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 39 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLIYDTSKL YSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 40 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLIYDTSKL YSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 41 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLY SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 42 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL3	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLY SGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL4	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRWIYDTSKL YSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 44 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKLLIYDTSKL YSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

SEQ ID NO: 45 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL6	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPS RFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 46 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLYSGVPS RFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 48 - OKT3 dominio humanizado VH8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 49 - OKT3 dominio humanizado VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 50 - OKT3 dominio humanizado VL4	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPS RFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 51 - OKT3 dominio humanizado VL8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 52 - OKT3 ratón fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTT LTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPF TFGSGTKLEINGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
SEQ ID NO: 53 - OKT3 VH5-VL3 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVGYINPSRGY TRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKLLIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSS NPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 54 - OKT3 VH6-VL4 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWS SNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 55 - OKT3 VH6-VL5 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYM NWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQW SSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 56 - OKT3 VH8-VL4 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWS SNPPTFGQGTKVEIKggggtdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgq prepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
SEQ ID NO: 57 - OKT3 VH8-VL8 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQW SSNPPTFGQGTKVEIKggggtdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshe dpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
SEQ ID NO: 58 - OKT3 VH8-VL4 humanizado fragmento scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWS SNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59 - OKT3 VH8-VL8 humanizado fragmento scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGY TYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVA WYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQW SSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 60 - dominio SP34 VH épsilon CD3 anti-humano ratón	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 61 - dominio SP34 VL épsilon CD3 anti-humano ratón	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSS~TGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRA PGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 62 - IgG1 de cadena pesada SP34 quimérica	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 63 - cadena ligera SP34 quimérica (lambda V ratón - dominio constante lambda)	QAVVTQESA~LTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRA PGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 64 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 65 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 66 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 67 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 68 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 69 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL1	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCQLWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 70 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL2	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 71 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL3	EAVVTQS~ATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCQLWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 72 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL4	EAVVTQS~ATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL5	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 74 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL6	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 75 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL7	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 76 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL8	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSGSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL9	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSGSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 78 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL10	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 79 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL11	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSGSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 80 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL12	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL13	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRASTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 82 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL14	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRLLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 83 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL15	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 84 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL16	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 85 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL17	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRASTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 86 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL18	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCALWYSNLWVFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 87 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL19	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 88 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL20	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 89 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL21	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 90 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL22	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAFRGLIGGANKRA PGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91 - SP34 VH2-VL21 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 92 - SP34 VH3-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTS NYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYC ALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 93 - SP34 VH4-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTS NYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYC ALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 94 - SP34 VH5-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTS NYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYC ALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 95 - SP34 VH1-VL27 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSAAANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 96 - SP34 VH1-VL28 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGAAARAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 97 - SP34 VH1-VL29 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKAAAGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 98 - SP34 VH1-VL30 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWAANLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 99 - SP34 VH1-VL31 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVT TSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVY YCALWYSALWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 100 - SP34 VH5-VL32 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAA NYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYC ALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 101 - SP34 dominio VH1 humanizado	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 102 - SP34 dominio VH2 humanizado	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 103 - SP34 dominio humanizado VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 104 - SP34 dominio humanizado VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYW GQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 105 - SP34 dominio humanizado VL21	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKR APGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 106 - SP34 dominio humanizado VL32	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKR APGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 107 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - fragmento scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 108 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - cadena pesada fragmento FAB (VH-VH1) con sustitución VH:G65S	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 109 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - scFv fragmento con la sustitución VH:G65S	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - cadena pesada fragmento FAB (VH-VH1) con la sustitución VH:N82aS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 111 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - scFv fragmento con la sustitución VH:N82aS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 112 - OKT10 dominio VH ratón	QVELVESGGSLKLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYTTS LKDKFIISRDNAKNTLYLQMTKVRSEDTALYYCARYGNWFPYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 113 - OKT10 dominio VL ratón	DILMTQSQKIMPTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS GVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYDSYPLTFGAGTKLDLKR
SEQ ID NO: 114 - HB-7 dominio VH ratón	KVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 115 - HB-7 dominio VL ratón	DIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 116 - HB-7 mejor ajuste humanizado dominio VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 117 - HB-7 mejor ajuste humanizado dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSTPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 118 - HB-7 mejor ajuste humanizado cadena pesada	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 119 - HB-7 mejor ajuste humanizado cadena ligera	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSTPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120 - HB-7 cadena pesada quimérica IgG1	KVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 121 - HB-7 kappa humana quimérica cadena ligera	DIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 122 - 9G7 dominio VH ratón	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGLSLSTSGKGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWD DDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTATYYCARIELGRSYVMDYWGQG TTVTVSS~
SEQ ID NO: 123 - 9G7 dominio VL ratón	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSISCKASQDVITSVAWFQQKPGQSPKLLIYSASYRYTG VPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYTIPLTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 124 - 9G7 mejor ajuste humanizado cadena pesada	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWD DDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIELGRSYVMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~
SEQ ID NO: 125 - 9G7 mejor ajuste humanizado primer prototipo de cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126 - 9G7 cadena pesada quimérica IgG1	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGLSLSTSGKGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWD DDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTATYYCARIELGRSYVMDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 127 - 9G7 humana kappa quimérica cadena ligera	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSISCKASQDVITSVAWFQQKPGQSPKLLIYSASYRYTG VPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYTIPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128 - 9G7 mejor ajuste humanizada de cadena ligera (prototipo de cadena ligera con sustitución F36Y)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 129 - 9G7 mejor ajuste humanizada dominio VH	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWD DDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIELGRSYVMDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 130 - 9G7 mejor ajuste humanizada dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 131 - 9G7 mejor cuadro humanizada cadena pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGLSLSTSGKGVGWIRQAPGKGLEWLAHIW~WDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 132 - 9G7 mejor cuadro humanizada cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTIPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 133 - 9G7 mejor cuadro humanizada dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGLSLSTSGKGVGWIRQAPGKGLEWLAHIW~WDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 134 - 9G7 mejor cuadro humanizada dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTIPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 135 - clon humano 767 dominio VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGRTGYFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 136 - clon humano 767 dominio VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSRSGVYAFGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 137 - 767 cadena pesada humana	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGRTGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 138 - 767 cadena ligera humana	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSRSGVYAFGTGTKVTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 139 - anticuerpo OX40 anti-humano ratón dominio VH de WO2013/008171	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNQVFLKIASVDTTDTATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 140 - anticuerpo OX40 anti-humano ratón dominio VL de WO2013/008171	QIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTINRVEAEDAATYYCQQWSSNPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 141 - anticuerpo OX40 anti-humano humanizado dominio VH de WO2013/008171	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWIAHIWWDDDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 142 - anticuerpo OX40 anti-humano humanizado dominio VL de WO2013/008171	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRPWIYATSNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 143 - rituximab dominio ratón VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA

SEQ ID NO: 144 - rituximab dominio ratón VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMETTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLAS GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 145 - cetuximab dominio ratón VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSA
SEQ ID NO: 146 - cetuximab dominio ratón VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 147 - BTA CH3 NO: 1 BTA 11 Original	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPV LDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 148 - BTA CH3 NO: 2 BTA FTO 11	GQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPV LDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 149 - BTA CH3 NO: 3 BTA FTO 33 411D	GQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPP MLDSDGSFSLVSWLDVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 150 - BTB CH3 NO: 1 BTB original	GQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPL LESDGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 151 - BTB CH3 NO: 2 BTB 401R 11	GQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPL LESRGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 152 - BTB CH3 No: 3 BTB 401Q 11	GQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPL LESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~
SEQ ID NO: 153 - BTA CH3 NO: 4 BTA 11_FTO_N411T	GQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPV LDSDGSFSLVSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 154 - BTA CH3 NO: 5 BTA 33_FTO	GQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPP MLDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 155 - BTA CH3 NO: 6 BTA 33_FTO_N411T	GQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPP MLDSDGSFSLVSWLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 156 - BTB CH3 No: 4 BTB 33_D401Q	GQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTDPPL LESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 157 - BTB CH3 No: 5 BTB 11_D401Q_R411T	GQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPL LESQGSFALSSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 158 - BTB CH3 No: 6 BTB 33_D401Q_R411T	GQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTDPPL LESQGSFALSSRLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 159 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 FAB cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución N82aS)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 160 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 scFv cadena pesada (brazo HER2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESDGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 161 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-2 FAB cadena pesada (brazo HER2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSASTNGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPAVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGS FSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 162 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-2 scFv cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución N82aS)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYV AWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQ WSSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYP SDIAVEWESSGQPENNYNTDPPLLESDGSFALSSRLRVDKSRWQQGNIFSCSVMHEAL HNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 163 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-3 FAB cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución G65S)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 164 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-3 scFv cadena pesada (brazo HER2 con enlace disulfuro adicional)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGCGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 165 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) FAB cadena pesada(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VH de WO2008/119565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVL DSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 166 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) FAB cadena ligera(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VL de WO2008/119565)	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 167 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) scFv cadena pesada (brazo HER2 con sustitución N82aS)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYPSDI AVEWESSGQPENNYNTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 168 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) FAB cadena pesada(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VH1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVL DSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 169 - anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 FAB cadena pesada (brazo CD38 - HB-7 mejor ajuste humanizado)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPA VYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 170 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 FAB cadena pesada (brazo CD38 - clon humano 767)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPA VYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 171 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 scFv cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución G65S)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVC LVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 172 - anticuerpo BEAT OX40/CD3 FAB cadena pesada (brazo OX40 con OX40 anti-humano humanizado dominio VH de WO2013/008171)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWIAHIWWD DDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIDWDGFAYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPA VYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 173 - anticuerpo BEAT OX40/CD3 FAB cadena ligera (brazo OX40 con OX40 anti-humano humanizado dominio VL de WO2013/008171)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRPWIYATSNRATGI PARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 174 - anticuerpo BEAT EGFR/CD3 FAB cadena pesada (brazo EGFR con Erbitux ratón dominio VH)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP AVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFS LVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 175 - anticuerpo BEAT EGFR/CD3 FAB cadena ligera (brazo EGFR con Erbitux ratón dominio VL)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 176 - anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) FAB cadena pesada (brazo CD38 - HB-7 mejor ajuste humanizado)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGS TDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPA VYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 177 - anticuerpo BEST CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) scFv cadena pesada (brazo CD3 - SP34 humanizado dominios VH/VL de WO2008/119565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVC LVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 178 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34) FAB cadena pesada (brazo CD38 - 9G7 humanizado mejor ajuste VH)	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWD DDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIELGRSYVMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 179 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) scFv cadena pesada (brazo CD3 - SP34 humanizado VH5/VL32)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGA VTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDXATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVC LVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 180 - anticuerpo BEAT CD20/CD3 FAB cadena pesada	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGN GDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG AGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQP REPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSD GSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 181 - anticuerpo BEAT CD20/CD3 FAB cadena ligera	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMETTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLAS GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 182 - dominio SP34 VH humanizado de WO2008/119565	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGN GDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG AGTTVTVSA
SEQ ID NO: 183 - dominio SP34 VL humanizado de WO2008/119565	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGN GDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG AGTTVTVSA
SEQ ID NO: 184 - región extracelular CD3 gamma humana	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNA KDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATIS
SEQ ID NO: 185 - región extracelular CD3 épsilon humana	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSD EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD
SEQ ID NO: 186 - enlazador de péptido 26-residuos	GSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGS
SEQ ID NO: 187 - proteína de fusión CD3 gamma-épsilon-Fc humana	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNA KDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQDGNE EMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLK EFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 188 - secuencia de aminoácido 1-26 CD3 épsilon	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVIL
SEQ ID NO: 189 - secuencia de aminoácido 1-26 mono cynomolgus CD3 épsilon	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVIL
SEQ ID NO: 190 - fusión CD3 épsilon 1-26 Fc	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 191 - fusión mono cynomolgus CD3 épsilon 1-26 Fc	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 192 - región extracelular CD38 humana fusionada a una etiqueta polihistidina - secuencia de aminoácidos	VPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKH PCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLAD DLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGS RSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNI QFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEIHHHHHH
SEQ ID NO: 193 - región extracelular mono cynomolgus CD38 fusionada a una etiqueta polihistidina - secuencia de aminoácidos	VPRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKYTEVHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKY PCNITEEDYQPLVKLGTQTVPCNKTLLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDMLLGYLAD DLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSR SKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIR FFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCLSGIHHHHHH
SEQ ID NO: 194 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H1	GYTFTRYT
SEQ ID NO: 195 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H2	INPSRGYT
SEQ ID NO: 196 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H3	ARYYDDHYCLDY
SEQ ID NO: 197 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L1	SSVSY
SEQ ID NO: 198 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L2	DTS
SEQ ID NO: 199 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L3	QQWSSNPPT
SEQ ID NO: 200 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H1	GFTFNTYA
SEQ ID NO: 201 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO: 202 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO: 203 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L1	TGAVTTSNY
SEQ ID NO: 204 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L2	GTN
SEQ ID NO: 205 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO: 206 - Herceptina (trastuzumab)CDR H1	GFNIKDTY

SEQ ID NO: 207 - Herceptina (trastuzumab) CDR H2	IYPTNGYT
SEQ ID NO: 208 - Herceptina (trastuzumab) CDR H3	SRWGGDGFYAMDY
SEQ ID NO: 209 - Herceptina (trastuzumab) CDR L1	QDVNTA
SEQ ID NO: 210 - Herceptina (trastuzumab) CDR L2	SAS
SEQ ID NO: 211 - Herceptina (trastuzumab) CDR L3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO: 212 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H1	GFSLISYG
SEQ ID NO: 213 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H2	IWRGGST
SEQ ID NO: 214 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H3	AKTLITTGYAMDY
SEQ ID NO: 215 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L1	EDIYNR
SEQ ID NO: 216 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L2	GAT
SEQ ID NO: 217 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L3	QQYWSTPT
SEQ ID NO: 218 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H1	GFDFSRSW
SEQ ID NO: 219 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H2	INPDSSTI
SEQ ID NO: 220 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H3	ARYGNWFPY
SEQ ID NO: 221 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L1	QNVDTN
SEQ ID NO: 222 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L2	SAS
SEQ ID NO: 223 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L3	QQYDSYPLTFGAGTK
SEQ ID NO: 224 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H1	GLSLSTSGKG
SEQ ID NO: 225 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H2	IWWDDDK

SEQ ID NO: 226 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H3	ARIELGRSYVMDY
SEQ ID NO: 227 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L1	QDVITS
SEQ ID NO: 228 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L2	SAS
SEQ ID NO: 229 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L3	QQHYTIPLT
SEQ ID NO: 230 - CD38 anti-humano humano 767 CDR H1	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 231 - CD38 anti-humano humano767 CDR H2	IKQDGSEK
SEQ ID NO: 232 - CD38 anti-humano humano767 CDR H3	AREGRTGYFDY
SEQ ID NO: 233 - CD38 anti-humano humano767 CDR L1	TSNIGTNY
SEQ ID NO: 234 - CD38 anti-humano humano767 CDR L2	RND
SEQ ID NO: 235 - CD38 anti-humano humano767 CDR L3	AAWDDSRSGVYA
SEQ ID NO: 236 - OX40 anti-humano ratón CDR H1 de WO2013/008171	GFSLSTSGMG
SEQ ID NO: 237 - OX40 anti-humano ratón CDR H2 de WO2013/008171	IWWDDDK
SEQ ID NO: 238 - OX40 anti-humano ratón CDR H3 de WO2013/008171	ARIDWDGFAY
SEQ ID NO: 239 - OX40 anti-humano ratón CDR L1 de WO2013/008171	SSVSY
SEQ ID NO: 240 - OX40 anti-humano ratón CDR L2 de WO2013/008171	ATS
SEQ ID NO: 241 - OX40 anti-humano ratón CDR L3 de WO2013/008171	QQWSSNPWT
SEQ ID NO: 242 - Rituxan (rituximab) CDR H1	GYTFTSYN

SEQ ID NO: 243 - Rituxan (rituximab) CDR H2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 244 - Rituxan (rituximab) CDR H3	ARSTYYGGDWYFNV
SEQ ID NO: 245 - Rituxan (rituximab) CDR L1	ASSSVSY
SEQ ID NO: 246 - Rituxan (rituximab) CDR L2	ATS
SEQ ID NO: 247 - Rituxan (rituximab) CDR L3	QQWTSNPPT
SEQ ID NO: 248 - Erbitux (cetuximab) CDR H1	GFSLTNYG
SEQ ID NO: 249 - Erbitux (cetuximab) CDR H2	IWSGGNT
SEQ ID NO: 250 - Erbitux (cetuximab) CDR H3	ARALTYYDYEFAY
SEQ ID NO: 251 - Erbitux (cetuximab) CDR L1	QSIGTN
SEQ ID NO: 252 - Erbitux (cetuximab) CDR L2	YAS
SEQ ID NO: 253 - Erbitux (cetuximab) CDR L3	QQNNNWPTT
SEQ ID NO: 254 - Vectibix (panitumumab) CDR H1	GGSVSSGDYY
SEQ ID NO: 255 - Vectibix (panitumumab) CDR H2	IYYSGNT
SEQ ID NO: 256 - Vectibix (panitumumab) CDR H3	VRDRVTGAFDI
SEQ ID NO: 257 - Vectibix (panitumumab) CDR L1	QDISNY
SEQ ID NO: 258 - Vectibix (panitumumab) CDR L2	DAS
SEQ ID NO: 259 - Vectibix (panitumumab) CDR L3	QHFDHLPLA
SEQ ID NO: 260 - CD19 anti-humano ratón CDR H1 de WO2010/095031	GVSLPDYG

SEQ ID NO: 261 - CD19 anti-humano ratón CDR H2 de WO2010/095031	IWGSETT
SEQ ID NO: 262 - CD19 anti-humano ratón CDR H3 de WO2010/095031	AKHYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO: 263 - CD19 anti-humano ratón CDR L1 de WO2010/095031	QDISKY
SEQ ID NO: 264 - CD19 anti-humano ratón CDR L2 de WO2010/095031	HTS
SEQ ID NO: 265 - CD19 anti-humano ratón CDR L3 de WO2010/095031	QQGATLPYT
SEQ ID NO: 266 - Bsw17 CDR H1	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 267 - Bsw17 CDR H2	ISSGNII
SEQ ID NO: 268 - Bsw17 CDR H3	TRGRSTYGGFDH
SEQ ID NO: 269 - Bsw17 CDR L1	SSVTF
SEQ ID NO: 270 - Bsw17 CDR L2	DTS
SEQ ID NO: 271 - Bsw17 CDR L3	QHWSGNPLT
SEQ ID NO: 272 - Omalizumab CDR H1	GYSITSGYS
SEQ ID NO: 273 - Omalizumab CDR H2	ITYDGST
SEQ ID NO: 274 - Omalizumab CDR H3	ARGSHYFGHWHFAV
SEQ ID NO: 275 - Omalizumab CDR L1	QSVDYDGDSY
SEQ ID NO: 276 - Omalizumab CDR L2	AAS
SEQ ID NO: 277 - Omalizumab CDR L3	QQSHEDPYT
SEQ ID NO: 278 - anti-OX40 humanizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSTSGMGMSWVRQAPGKGLEWVSAIWW DDDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIDWDGFAYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 279 - anti-OX40 humanizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTSGMGVGWIRQAPGKGLEWLAHIWW DDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARIDWDGFAYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 280 - anti-OX40 humanizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 281 - anti-OX40 humanizado/maxinjerto dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPWIYATSNLASG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 282 - Rituximab humanizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGLEWVSAIYPGNG DTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 283 - Rituximab humanizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGLEWIGAIYPGNG DTYYADSVKGRATLSADKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG QGTLVTVSS
SEQ ID NO: 284 - Rituximab humanizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 285 - Rituximab humanizado/maxinjerto dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRLSASSSVSYLNWFQQKPGKAPKPWIYATSSLQS GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 286 - Erbitux humanizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGMSWVRQAPGKGLEWVSAIWSGG NTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 287 - Erbitux humanizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGVHWVRQAPGKGLEWLGAIWSGG NTDYNTPFTGRLTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 288 - Erbitux humanizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 289 - Erbitux humanizado/maxinjerto dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 290 - Vectibix dominio VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYS GNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMV TVSS
SEQ ID NO: 291 - Vectibix dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 292 - Vectibix humanizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSVSSGDYYMSWVRQAPGKGLEWVSAIYYS GNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 293 - Vectibix humanizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGSVSSGDYYMSWVRQAPGKGLEWIGAIYYS GNTYYADSVKGRLTISIDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 294 - Vectibix humanizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFDHLPLAFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 295 - Vectibix humanizado/maxinjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 296 - CD19 anti-humano dominio VH de WO2010/095031	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGVSLPDYGVSWVRQAPGKGLEWVAVIWGSE TTYYNSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 297 - CD19 anti-humano dominio VL de WO2010/095031	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISKYLNWYQQKPGKAIKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGATLPYTFGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 298 - Omalizumab dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGLEWVASITYDG STNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 299 - Omalizumab dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAAS YLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 300 - Omalizumab estabilizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGLEWVASITYDG STNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 301 - Omalizumab estabilizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYSMSWVRQAPGKGLEWVSAITYDG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 302 - Omalizumab estabilizado/maxinjerto dominio VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAAS YLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 303 - Omalizumab estabilizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 304 - Bsw17 ratón dominio VH	EVQLLESGGGFVKPGGSLKLSCVVSGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGNII YYPDNVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTL TVSS
SEQ ID NO: 305 - Bsw17 ratón dominio VL	ELVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVTFIHWYRQKSGTSPKGWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQHWSGNPLTFGTGTKLELK
SEQ ID NO: 306 - Bsw17 humanizado/mininjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSGNII YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO: 307 - Bsw17 humanizado/maxinjerto dominio VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISSGNII YYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTV TVSS
SEQ ID NO: 308 - Bsw17 humanizado/mininjerto dominio VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVTFLNWYQQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 309 - Bsw17 humanizado/maxinjerto dominio VL	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTFLNWYQQKPGKAPWLLIYDTSSLQSG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 310 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (brazo anti-HER2 FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 311 - anticuerpo BEAT scFv cadena pesada SP34-Kappa2(anti-CD3 brazo épsilon - SP34 humanizado VH5/VL32 BT11 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFA YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAV TAANYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAV YYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLV TGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 312 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor cuadro/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD38 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKT KGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPM LDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 313 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD38 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKT KGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPM LDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 314 - anticuerpo BEAT OX40maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTSGMGVGWIRQAPGKGLEWLAHIWW DDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARIDWDGFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 315 - anticuerpo BEAT OX40maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-OX40 maxinjerto brazo FAB LC)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPWIYATSNLASG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 316 - anticuerpo BEAT OX40mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSTSGMGMSWVRQAPGKGLEWVSAIWW DDDKYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIDWDGFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 317 - anticuerpo BEAT OX40mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-OX40 mininjerto brazo FAB LC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 318 - anticuerpo BEAT CD20maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGLEWIGAIYPGNG DTYYADSVKSRATLSADKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQP REPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSD GSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 319 - anticuerpo BEAT CD20maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD20 maxinjerto brazo FAB LC)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRLSASSSVSYLNWFQQKPGKAPKPWIYATSSLQS GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 320 - anticuerpo BEAT CD20mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGLEWVSAIYPGNG DTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 321 - anticuerpo BEAT CD20mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD20 mininjerto brazo FAB LC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 322 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGVHWVRQAPGKGLEWLGAIWSGG NTDYNTPFTSRLTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 323 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR cetuximab maxinjerto brazo FAB)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 324 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGMSWVRQAPGKGLEWVSAIWSGG NTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 325 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR cetuximab mininjerto brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 326 - anticuerpo BEAT EGFRpani-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGSVSSGDYYMSWVRQAPGKGLEWIGAIYYS GNTYYADSVKSRLTISIDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPA VYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 327 - anticuerpo BEAT EGFRpani-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab maxinjerto brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 328 - anticuerpo BEAT EGFRpani-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSVSSGDYYMSWVRQAPGKGLEWVSAIYYS GNTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPA VYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 329 - anticuerpo BEAT EGFRpani-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab mininjerto brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFDHLPLAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 330 - anticuerpo BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD19 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGVSLPDYGVSWVRQAPGKGLEWVAVIWGSE TTYYNSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 331 - anticuerpo BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD19 brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISKYLNWYQQKPGKAIKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGATLPYTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 332 - anticuerpo BEAT IgEomali-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGLEWVASITYDG STNYADSVKSRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 333 - anticuerpo BEAT IgEomali-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAAS YLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 334 - anticuerpo BEAT IgEomali-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYSMSWVRQAPGKGLEWVSAITYDG STYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 335 - anticuerpo BEAT IgEomali-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 336 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISSGNII YYPDNVKSRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAV YTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 337 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB)	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTFLNWYQQKPGKAPWLLIYDTSSLQSG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 338 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSGNII YYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAV YTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 339 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVTFLNWYQQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 340 - anticuerpo BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 1D4 brazo FAB BT33 LALA)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKALEWIAHIWWD DDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARIDWDGFAYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPA VYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 341 - anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 rituximab brazo FAB BT33 LALA)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGN GDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG AGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQP REPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSD GSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 342 - anticuerpo BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab brazo FAB BT33 LALA)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGT LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP AVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSF SLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 343 - anticuerpo BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab brazo FAB BT33 LALA)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYS GNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAV YTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 344 - anticuerpo BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab brazo FAB)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 345 - anticuerpo BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab brazo FAB BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGLEWVASITYDG STNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPR EPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 346 - anticuerpo BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab brazo FAB)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAAS YLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 347 - anticuerpo BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE Bsw17 brazo FAB BT33 LALA)	EVQLLESGGGFVKPGGSLKLSCVVSGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGNII YYPDNVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTL TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAV YTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 348 - anticuerpo BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE Bsw17 brazo FAB)	ELVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVTFIHWYRQKSGTSPKGWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQHWSGNPLTFGTGTKLELKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 349 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL24 - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSAAA VTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 350 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL25 - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGA AATSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 351 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL26 - fusión IgG1 Fc humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGA VTAANYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 352 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H1	GFTFNTYA
SEQ ID NO: 353 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO: 354 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H3	VRHGNFGNSYVSYFAY
SEQ ID NO: 355 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L1	TGAVTAANY
SEQ ID NO: 356 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L2	GAN
SEQ ID NO: 357 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L3	ALFYSNLWV
SEQ ID NO: 358 - OKT3 dominio VH9 humanizado	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 359 – SP34 humanizado IgG1 cadena pesada con VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFA YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 360 – SP34 cadena ligera humanizada con VL32	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKR APGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

REIVINDICACIONES

1. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende: (a) un primer polipéptido que se une a la proteína A que comprende una región de unión de epítope que une un primer epítope y una región constante de inmunoglobulina; y (b) un segundo polipéptido que no se une a la proteína A que comprende una región de unión de epítope, que une un segundo epítope y una región constante de inmunoglobulina; en donde el primero y segundo polipéptidos comprenden una región constante de inmunoglobulina diseñada con un dominio de CH3 modificado que tiene una interfaz de proteína-proteína, en donde la interfaz de proteína-proteína del primer polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada del grupo que consiste de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®), y en donde la interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 84.4, 85.1, 86, 88 (numeración IMGT®); en donde la región de unión del epítope del primer polipéptido une el complejo de proteínas CD3 y la región de unión del epítope del segundo polipéptido une un antígeno asociado con la enfermedad o en donde la región de unión de epítope del primer polipéptido une un antígeno asociado con la enfermedad y la región de unión del epítope del segundo polipéptido une el complejo de proteínas CD3; y en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 196, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 197, una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de: SEQ ID NO: 199; o en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de: SEQ ID NO: 205; o en donde la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 353, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 354, y una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 355, una CDR2 de cadena

ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357.

2. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la región de unión del epítope que une un antígeno asociado con la enfermedad comprende secuencias de aminoácidos de cadena pesada de CDR1, CDR2 y CDR3 y secuencias de aminoácidos de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, seleccionadas del grupo que consiste en: i) SEQ ID NOs: 206 – 211; ii) SEQ ID NOs: 212 – 217; iii) SEQ ID NOs: 218 – 223; iv) SEQ ID NOs: 224 – 229; v) SEQ ID NOs: 230 – 235; vi) SEQ ID NOs: 236 – 241; vii) SEQ ID NOs: 242 – 247; viii) SEQ ID NOs: 248 – 253; ix) SEQ ID NOs: 254 – 259; x) SEQ ID NOs: 260 – 265; xi) SEQ ID NOs: 266 – 271; y xii) SEQ ID NOs: 272 – 277.

3. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada además porque la región constante de dicho segundo polipéptido comprende una región IgG3 CH3.

4. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada además porque dicha interfaz de proteína-proteína del segundo polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en una posición 84.4 y al menos una sustitución de aminoácido adicional seleccionada del grupo que consiste de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®).

5. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque la región de unión del epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39; o en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; o en donde la región de unión al epítope que une el complejo de proteínas CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106.

6. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque dicha región de unión de epítope de dicho segundo polipéptido comprende una región VH3 y en donde dicha región VH3 del segundo polipéptido comprende una modificación que reduce o anula la unión de dicha segundo polipéptido a la proteína A.

7. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la región VH3 modificada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: 57, 65, 81, 82a y la combinación 19/57/59 (numeración de Kabat).

8. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con la reivindicación 6 o 7, caracterizada además porque la región VH3 modificada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: 57A, 57E, 65S, 81E, 82aS y la combinación 19G/57A/59A (numeración de Kabat).

9. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque la región de cuadro variable de cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T y T73K (numeración Kabat) y la región de cuadro variable de cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y y P96F (numeración de Kabat); o en donde la región de cuadro variable de cadena pesada comprende las sustituciones de aminoácidos I34M, A49G y A71T (numeración Kabat) y la región de cuadro variable de cadena ligera comprende las sustituciones de aminoácidos M4L, L46R, L47W y F71Y (numeración de Kabat).

10. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque la región variable de cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: W100eF y W100eY (numeración Kabat) y la región variable de cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en: A2I, S25A, T27A, G27aA, V27cA, T28A, T29A, S30A, N31A, Y32A, E38Q, F44P, G46L, T51A N52A, K53A, R54A, P56A, L66G, D69T, F87Y, Q89A, W91F, Y92A, S93A, N94A y Q100G (numeración de Kabat); o en donde la región variable de cadena pesada comprende las sustituciones de aminoácido W100eY (numeración de Kabat) y la región variable de cadena ligera comprende las sustituciones de aminoácidos A2I, T29A, S30A, T51A, F87Y, Q89A, y W91F (numeración de Kabat) o región variable de cadena ligera comprende las sustituciones de aminoácido A2I, E38Q F87Y, y Q89A.

11. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la región de unión de epítope del primer polipéptido es un FAB y la región de unión del epítope del segundo polipéptido es un scFv o en donde la región de unión del epítope del primer polipéptido es un scFv y la región de unión del epítope del segundo polipéptido es un FAB.

12. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que se une a: i) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y une HER2; ii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y une HER2, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon; iii) el complejo

de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y une HER2; iv) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y une HER2; v) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y está ensamblado con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 y une CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y une HER2; vi) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon; vii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y une CD3 épsilon; viii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y une CD3 épsilon; ix) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 y une CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 y une CD3 épsilon; x) el complejo de proteína CD3 y OX40, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y une OX40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y une CD3 épsilon; xi) el complejo de proteína CD3 y EGFR, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y une EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y une CD3 épsilon; xii) el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 y está ensamblado con una cadena ligera cognado de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y une CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y une CD3 épsilon.

13. Un método *in vitro* para la producción de una inmunoglobulina

heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende los pasos siguientes: ia) preparación de un vector de ADN que codifica una cadena pesada del primer polipéptido y un vector de ADN que codifica una cadena pesada del segundo polipéptido en donde uno o ambos vectores de ADN o tercer vector de ADN que codifica opcionalmente una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primer o segundo polipéptido; o ib) preparación de un vector de ADN que codifica las cadenas pesadas del primer y segundo polipéptidos en donde el vector de ADN codifica opcionalmente una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primer o segundo polipéptido; y en donde dichos vectores de ADN son adecuados para la expresión transitoria o estable en una célula hospedera de mamífero; ii) transfección o co-transfección del o los vectores de ADN de (ia) o (ib) en una línea celular hospedera de mamífero; iii) cultivación de la línea celular transfectada o clon seleccionado de forma estable de ésta y cosecha del sobrenadante del cultivo celular; iv) puesta en contacto del sobrenadante del cultivo celular en una resina de cromatografía de afinidad de proteína A; y v) elución y recolección de la inmunoglobulina heterodimérica de interés.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado del paso (v) es al menos 95% puro según se determina por electroforesis capilar.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe nuevas inmunoglobulinas heterodiméricas o fragmentos de las mismas que se unen a CD3 y un antígeno asociado con la enfermedad; estas inmunoglobulinas heterodiméricas se han diseñado para promover la formación de heterodímero durante la expresión y se pueden purificar a un alto grado utilizando una técnica de purificación diferencial de la proteína A.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Solicitante: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

<120> Título de la invención: Producción de inmunoglobulinas heterodiméricas de redireccionamiento de células T

<130> Número de referencia: P3104PC00

<160> Números de secuencias: 360

<170> Software: PatentIn versión 3.5

<210> SEQ ID NO: 1
<211> Longitud: 227
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 1 - Fc 133

<400> Secuencia: 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> SEQ ID NO: 2
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 2 – cadena pesada anti-HER2 FAB-Fc 133

<400> Secuencia: 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 3
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 3 – cadena ligera anti-HER2

<400> Secuencia: 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 4
<211> Longitud: 475
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 4 - anti-HER2 scFv-Fc 133

<400> Secuencia: 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 5
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 5 – cadena pesada anti-HER2 FAB

<400> Secuencia: 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 6
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 6 - cadena pesada anti-HER2 FAB G65S

<400> Secuencia: 6

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 7
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 7 - cadena pesada anti-HER2 FAB R66Q

<400> Secuencia: 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 8
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 8 - cadena pesada anti-HER2 FAB T68V

<400> Secuencia: 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 9
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 9 - cadena pesada anti-HER2 FAB Q81E

<400> Secuencia: 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 10
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 10 - cadena pesada anti-HER2 FAB N82aS

<400> Secuencia: 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 11
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 11 - cadena pesada anti-HER2 FAB R19G/T57A/Y59A

<400> Secuencia: 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Ala Arg Ala Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 12

<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 12 - cadena pesada anti-HER2 FAB T57A

<400> Secuencia: 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Ala Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

<210> SEQ ID NO: 13
<211> Longitud: 223
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 13 - cadena pesada anti-HER2 FAB T57E

<400> Secuencia: 13

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Glu Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> SEQ ID NO: 14
<211> Longitud: 475
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 14 - cadena pesada anti-HER2 scFv(G65S)-Fc 133

<400> Secuencia: 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr

180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 15
<211> Longitud: 475
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 15 - cadena pesada anti-HER2 scFv(N82aS)-Fc 133

<400> Secuencia: 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu

405 410 415

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 16
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 16 - cadena pesada anti-HER2 FAB(G65S)-Fc 133

<400> Secuencia: 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 17
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 17 - cadena pesada anti-HER2 FAB(N82aS)-Fc 133

<400> Secuencia: 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 18
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 18 - dominio variable de cadena pesada OKT3

<400> Secuencia: 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

<210> SEQ ID NO: 19
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 19 - dominio variable de cadena ligera OKT3

<400> Secuencia: 19

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> SEQ ID NO: 20
<211> Longitud: 120
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 20 - dominio variable de cadena pesada Herceptina

<400> Secuencia: 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 21
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 21 - dominio variable de cadena ligera Herceptina

<400> Secuencia: 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 22
<211> Longitud: 98
<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 22

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

<210> SEQ ID NO: 23
<211> Longitud: 95
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> SEQ ID NO: 24
<211> Longitud: 96
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> SEQ ID NO: 25
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 25 - OKT3 cadena pesada IgG1 quimérica

<400> Secuencia: 25

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 26
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 26 - OKT3 cadena ligera kappa humana quimérica

<400> Secuencia: 26

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 27
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 27 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH

<400> Secuencia: 27

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 28
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 28 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH1

<400> Secuencia: 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 29
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 29 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH2

<400> Secuencia: 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 30
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 30 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH3

<400> Secuencia: 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 31
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 31 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH4

<400> Secuencia: 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 32
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 32 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH5

<400> Secuencia: 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 33
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 33 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH6

<400> Secuencia: 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 34
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 34 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH7

<400> Secuencia: 34

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 35
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 35 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH8

<400> Secuencia: 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 36
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 36 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH9

<400> Secuencia: 36

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 37
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 37 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH10

<400> Secuencia: 37

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 38
<211> Longitud: 449

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 38 - OKT3 cadena pesada humana con dominio VH11

<400> Secuencia: 38

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 39
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 39 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL

<400> Secuencia: 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 40
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 40 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL1

<400> Secuencia: 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 41
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 41 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL2

<400> Secuencia: 41

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 42
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 42 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL3

<400> Secuencia: 42

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 43
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 43 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL4

<400> Secuencia: 43

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 44
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 44 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL5

<400> Secuencia: 44

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 45
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 45 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL6

<400> Secuencia: 45

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 46
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 46 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL7

<400> Secuencia: 46

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 47
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 47 - OKT3 cadena ligera humanizada con dominio VL8

<400> Secuencia: 47

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 48
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 48 - OKT3 dominio humanizado VH8

<400> Secuencia: 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 49
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 49 - OKT3 dominio humanizado VH11

<400> Secuencia: 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 50
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 50 - OKT3 dominio humanizado VL4

<400> Secuencia: 50

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
  20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
  35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
  50 55 60

Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
  85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
  100 105

<210> SEQ ID NO: 51
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 51 - OKT3 dominio humanizado VL8

<400> Secuencia: 51

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
  20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
  35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
  50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 52
<211> Longitud: 472
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 52 – OKT3 ratón fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 52

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
130 135 140

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
145 150 155 160

Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
165 170 175

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
180 185 190

Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
210 215 220

Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 53
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 53 - OKT3 VH5-VL3 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 54
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 54 – OKT3 VH6-VL4 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 55
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 55 - OKT3 VH6-VL5 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 55

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 56
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 56 - OKT3 VH8-VL4 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 57
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 57 - OKT3 VH8-VL8 humanizado fragmento scFv- fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 58
<211> Longitud: 245
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 58 - OKT3 VH8-VL4 humanizado fragmento scFv

<400> Secuencia: 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> SEQ ID NO: 59
<211> Longitud: 245
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 59 - OKT3 VH8-VL8 humanizado fragmento scFv

<400> Secuencia: 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> SEQ ID NO: 60
<211> Longitud: 125
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 60 - dominio SP34 VH épsilon CD3 anti-humano ratón

<400> Secuencia: 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> SEQ ID NO: 61
<211> Longitud: 109
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 61 - dominio SP34 VL épsilon CD3 anti-humano ratón

<400> Secuencia: 61

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> SEQ ID NO: 62
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 62 - IgG1 de cadena pesada SP34 quimérica

<400> Secuencia: 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 63
<211> Longitud: 216
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 63 - cadena ligera SP34 quimérica (lambda V ratón - dominio constante lambda)

<400> Secuencia: 63

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 64
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 64 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH1

<400> Secuencia: 64

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 65
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 65 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH2

<400> Secuencia: 65

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 66
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 66 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH3

<400> Secuencia: 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 67
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 67 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH4

<400> Secuencia: 67

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 68
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 68 - SP34 cadena pesada humanizada con dominio VH5

<400> Secuencia: 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 69
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 69 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL1

<400> Secuencia: 69

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 70
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 70 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL2

<400> Secuencia: 70

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 71
<211> Longitud: 216
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 71 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL3

<400> Secuencia: 71

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 72
<211> Longitud: 216
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 72 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL4

<400> Secuencia: 72

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 73
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 73 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL5

<400> Secuencia: 73

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 74
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 74 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL6

<400> Secuencia: 74

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 75
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 75 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL7

<400> Secuencia: 75

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 76
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 76 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL8

<400> Secuencia: 76

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 77
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 77 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL9

<400> Secuencia: 77

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 78
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 78 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL10

<400> Secuencia: 78

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 79
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 79 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL11

<400> Secuencia: 79

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 80
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 80 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL12

<400> Secuencia: 80

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 81
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 81 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL13

<400> Secuencia: 81

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 82
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 82 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL14

<400> Secuencia: 82

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Leu Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 83
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 83 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL15

<400> Secuencia: 83

Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 84
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 84 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL16

<400> Secuencia: 84

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 85
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 85 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL17

<400> Secuencia: 85

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 86
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 86 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL18

<400> Secuencia: 86

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 87
<211> Longitud: 217

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 87 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL19

<400> Secuencia: 87

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 88
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 88 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL20

<400> Secuencia: 88

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 89
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 89 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL21

<400> Secuencia: 89

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 90
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 90 - SP34 cadena ligera humanizada con dominio VL22

<400> Secuencia: 90

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 91
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 91 - SP34 VH2-VL21 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 91

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 92
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 92 - SP34 VH3-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 93
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 93 - SP34 VH4-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 94
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 94 - SP34 VH5-VL23 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 95
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 95 - SP34 VH1-VL27 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Ala Ala Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 96
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 96 - SP34 VH1-VL28 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 96

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Ala Ala Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 97
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 97 - SP34 VH1-VL29 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val

130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Ala Ala Ala Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 98
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 98 - SP34 VH1-VL30 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 98

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Ala Ala Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 99
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 99 - SP34 VH1-VL31 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Ala Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 100
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 100 - SP34 VH5-VL32 humanizado fragmento scFv - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 101
<211> Longitud: 125
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 101 - SP34 dominio VH1 humanizado

<400> Secuencia: 101

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> SEQ ID NO: 102
<211> Longitud: 125
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 102 - SP34 dominio VH2 humanizado

<400> Secuencia: 102

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> SEQ ID NO: 103
<211> Longitud: 125
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 103 - SP34 dominio humanizado VH3

<400> Secuencia: 103

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> SEQ ID NO: 104
<211> Longitud: 125
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 104 - SP34 dominio humanizado VH5

<400> Secuencia: 104

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> SEQ ID NO: 105
<211> Longitud: 110
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 105 - SP34 dominio humanizado VL21

<400> Secuencia: 105

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 106
<211> Longitud: 110
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 106 - SP34 dominio humanizado VL32

<400> Secuencia: 106

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala
20 25 30

Ala Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 107
<211> Longitud: 242
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 107 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - fragmento scFv

<400> Secuencia: 107

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> SEQ ID NO: 108
<211> Longitud: 120
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 108 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - cadena pesada fragmento FAB (VH-VH1) con sustitución VH:G65S

<400> Secuencia: 108

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 109
<211> Longitud: 242
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 109 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - scFv fragmento con la sustitución VH:G65S

<400> Secuencia: 109

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> SEQ ID NO: 110
<211> Longitud: 120
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 110 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - cadena pesada fragmento FAB (VH-VH1) con la sustitución VH:N82aS

<400> Secuencia: 110

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 111
<211> Longitud: 242
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 111 - anticuerpo anti-HER2 humanizado 4D5 - scFv fragmento con la sustitución VH:N82aS

<400> Secuencia: 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> SEQ ID NO: 112
<211> Longitud: 109
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 112 - OKT10 dominio VH ratón

<400> Secuencia: 112

Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln
20 25 30

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Thr Ser Leu Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser
50 55 60

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Lys Val Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe
85 90 95

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> SEQ ID NO: 113
<211> Longitud: 108
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 113 - OKT10 dominio VL ratón

<400> Secuencia: 113

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Pro Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys Arg
100 105

<210> SEQ ID NO: 114
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 114 - HB-7 dominio VH ratón

<400> Secuencia: 114

Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 115
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 115 - HB-7 dominio VL ratón

<400> Secuencia: 115

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 116
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 116 - HB-7 mejor ajuste humanizado dominio VH

<400> Secuencia: 116

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 117
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 117 - HB-7 mejor ajuste humanizado dominio VL

<400> Secuencia: 117

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 118
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 118 - HB-7 mejor ajuste humanizado cadena pesada

<400> Secuencia: 118

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 119
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 119 - HB-7 mejor ajuste humanizado cadena ligera

<400> Secuencia: 119

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 120
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 120 - HB-7 cadena pesada quimérica IgG1

<400> Secuencia: 120

Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 121
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 121 - HB-7 kappa humana quimérica cadena ligera

<400> Secuencia: 121

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 122
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 122 - 9G7 dominio VH ratón

<400> Secuencia: 122

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 123
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 123 - 9G7 dominio VL ratón

<400> Secuencia: 123

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 124
<211> Longitud: 451
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 124 - 9G7 mejor ajuste humanizado cadena pesada

<400> Secuencia: 124

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 125
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 125 - 9G7 mejor ajuste humanizado primer prototipo de cadena ligera

<400> Secuencia: 125

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 126
<211> Longitud: 451
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 126 - 9G7 cadena pesada quimérica IgG1

<400> Secuencia: 126

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 127
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 127 - 9G7 humana kappa quimérica cadena ligera

<400> Secuencia: 127

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 128
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 128 - 9G7 mejor ajuste humanizada de cadena ligera (prototipo de cadena ligera con sustitución F36Y)

<400> Secuencia: 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 129
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 129 - 9G7 mejor ajuste humanizada dominio VH

<400> Secuencia: 129

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 130
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 130 - 9G7 mejor ajuste humanizada dominio VL

<400> Secuencia: 130

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 131
<211> Longitud: 451
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 131 - 9G7 mejor cuadro humanizada cadena pesada

<400> Secuencia: 131

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 132
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 132 - 9G7 mejor cuadro humanizada cadena ligera

<400> Secuencia: 132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 133
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 133 - 9G7 mejor cuadro humanizada dominio VH

<400> Secuencia: 133

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
  20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
  35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
  50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
  85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
  100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
  115 120

<210> SEQ ID NO: 134
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 134 - 9G7 mejor cuadro humanizada dominio VL

<400> Secuencia: 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
  20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
  35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 135
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 135 - clon humano 767 dominio VH

<400> Secuencia: 135

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 136
<211> Longitud: 111
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 136 - clon humano 767 dominio VL

<400> Secuencia: 136

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Arg
85 90 95

Ser Gly Val Tyr Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 137
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 137 - 767 cadena pesada humana

<400> Secuencia: 137

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 138
<211> Longitud: 218
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 138 - 767 cadena ligera humana

<400> Secuencia: 138

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Arg
85 90 95

Ser Gly Val Tyr Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 139
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 139 - anticuerpo OX40 anti-humano ratón dominio VH de WO2013/008171

<400> Secuencia: 139

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 140
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 140 - anticuerpo OX40 anti-humano ratón dominio VL de WO2013/008171

<400> Secuencia: 140

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 141
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 141 - anticuerpo OX40 anti-humano humanizado dominio VH de WO2013/008171

<400> Secuencia: 141

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 142
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 142 - anticuerpo OX40 anti-humano humanizado dominio VL de WO2013/008171

<400> Secuencia: 142

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 143
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 143 - rituximab dominio ratón VH

<400> Secuencia: 143

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> SEQ ID NO: 144
<211> Longitud: 108
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 144 - rituximab dominio ratón VL

<400> Secuencia: 144

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Glu Thr Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 145
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 145 - cetuximab dominio ratón VH

<400> Secuencia: 145

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> SEQ ID NO: 146
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 146 - cetuximab dominio ratón VL

<400> Secuencia: 146

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 147
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 147 - BTA CH3 NO: 1 BTA 11 Original

<400> Secuencia: 147

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 148
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 148 - BTA CH3 NO: 2 BTA FTO 11

<400> Secuencia: 148

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 149
<211> Longitud: 107

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 149 - BTA CH3 NO: 3 BTA FTO 33 411D

<400> Secuencia: 149

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Asp Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 150
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 150 - BTB CH3 NO: 1 BTB original

<400> Secuencia: 150

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 151
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 151 - BTB CH3 NO: 2 BTB 401R 11

<400> Secuencia: 151

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Arg Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 152
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 152 - BTB CH3 No: 3 BTB 401Q 11

<400> Secuencia: 152

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 153
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 153 - BTA CH3 NO: 4 BTA 11_FTO_N411T

<400> Secuencia: 153

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 154
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 154 - BTA CH3 NO: 5 BTA 33_FTO

<400> Secuencia: 154

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 155
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 155 - BTA CH3 NO: 6 BTA 33_FTO_N411T

<400> Secuencia: 155

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ser Leu Val Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 156
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 156 - BTB CH3 No: 4 BTB 33_D401Q

<400> Secuencia: 156

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 157
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 157 - BTB CH3 No: 5 BTB 11_D401Q_R411T

<400> Secuencia: 157

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 158
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 158 - BTB CH3 No: 6 BTB 33_D401Q_R411T

<400> Secuencia: 158

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 159
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 159 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 FAB cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución N82aS)

<400> Secuencia: 159

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 160
<211> Longitud: 475
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 160 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 scFv cadena pesada (brazo HER2)

<400> Secuencia: 160

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 161
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 161 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-2 FAB cadena pesada (brazo HER2)

<400> Secuencia: 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asn Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
355 360 365

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 162
<211> Longitud: 477
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 162 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-2 scFv cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución N82aS)

<400> Secuencia: 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
290 295 300

Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> SEQ ID NO: 163
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 163 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-3 FAB cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución G65S)

<400> Secuencia: 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 164
<211> Longitud: 474
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 164 - anticuerpo BEAT HER2/CD3-3 scFv cadena pesada (brazo HER2 con enlace disulfuro adicional)

<400> Secuencia: 164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala
420 425 430

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 165
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 165 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) FAB cadena pesada(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VH de WO2008/119565)

<400> Secuencia: 165

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415

Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 166
<211> Longitud: 217
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 166 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) FAB cadena ligera(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VL de WO2008/119565)

<400> Secuencia: 166

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 167
<211> Longitud: 474
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 167 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34) scFv cadena pesada (brazo HER2 con sustitución N82aS)

<400> Secuencia: 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu Glu
370 375 380

Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala
420 425 430

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 168
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 168 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) FAB cadena pesada(CD3 brazo épsilon - SP34 humanizada VH1)

<400> Secuencia: 168

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415

Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 169
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 169 - anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3 FAB cadena pesada (brazo CD38 - HB-7 mejor ajuste humanizado)

<400> Secuencia: 169

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 170
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 170 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 FAB cadena pesada (brazo CD38 - clon humano 767)

<400> Secuencia: 170

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 171
<211> Longitud: 482

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 171 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3 scFv cadena pesada (CD3 brazo épsilon - OKT3 humanizada con sustitución G65S)

<400> Secuencia: 171

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
370 375 380

Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385 390 395 400

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
420 425 430

Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 172
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 172 - anticuerpo BEAT OX40/CD3 FAB cadena pesada (brazo OX40 con OX40 anti-humano humanizado dominio VH de WO2013/008171)

<400> Secuencia: 172

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 173
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 173 - anticuerpo BEAT OX40/CD3 FAB cadena ligera (brazo OX40 con OX40 anti-humano humanizado dominio VL de WO2013/008171)

<400> Secuencia: 173

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 174
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 174 - anticuerpo BEAT EGFR/CD3 FAB cadena pesada (brazo EGFR con Erbitux ratón dominio VH)

<400> Secuencia: 174

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 175
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 175 - anticuerpo BEAT EGFR/CD3 FAB cadena ligera (brazo EGFR con Erbitux ratón dominio VL)

<400> Secuencia: 175

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 176
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 176 - anticuerpo BEAT CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) FAB cadena pesada (brazo CD38 - HB-7 mejor ajuste humanizado)

<400> Secuencia: 176

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> SEQ ID NO: 177
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 177 - anticuerpo BEST CD38-HB7mejor ajuste/CD3(SP34) scFv cadena pesada (brazo CD3 - SP34 humanizado dominios VH/VL de WO2008/119565)

<400> Secuencia: 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
370 375 380

Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385 390 395 400

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
420 425 430

Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 178
<211> Longitud: 451
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 178 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34) FAB cadena pesada (brazo CD38 - 9G7 humanizado mejor ajuste VH)

<400> Secuencia: 178

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 179
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 179 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor ajuste/CD3(SP34-Kappa2) scFv cadena pesada (brazo CD3 - SP34 humanizado VH5/VL32)v

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: misc_característica
<222> Ubicación: (213)..(213)
<223> Otra Información: Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> Secuencia: 179

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Xaa Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
370 375 380

Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385 390 395 400

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
420 425 430

Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 180
<211> Longitud: 451
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 180 - anticuerpo BEAT CD20/CD3 FAB cadena pesada

<400> Secuencia: 180

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> SEQ ID NO: 181
<211> Longitud: 215
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 181 - anticuerpo BEAT CD20/CD3 FAB cadena ligera

<400> Secuencia: 181

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Glu Thr Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 182

<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 182 - dominio SP34 VH humanizado de WO2008/119565

<400> Secuencia: 182

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> SEQ ID NO: 183
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 183 - dominio SP34 VL humanizado de WO2008/119565

<400> Secuencia: 183

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> SEQ ID NO: 184
<211> Longitud: 94
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 184 - región extracelular CD3 gamma humana

<400> Secuencia: 184

Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15

Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30

Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45

Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln
50 55 60

Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80

Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr Ile Ser
85 90

<210> SEQ ID NO: 185
<211> Longitud: 104
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 185 - región extracelular CD3 épsilon humana

<400> Secuencia: 185

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
100

<210> SEQ ID NO: 186
<211> Longitud: 26
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 186 - enlazador de péptido 26-residuos

<400> Secuencia: 186

Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala
1 5 10 15

Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser
20 25

<210> SEQ ID NO: 187
<211> Longitud: 435
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 187 - proteína de fusión CD3 gamma-épsilon-Fc humana

<400> Secuencia: 187

Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15

Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30

Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45

Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln
50 55 60

Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80

Met Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
85 90 95

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Asp Gly Asn Glu
100 105 110

Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly
115 120 125

Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu
130 135 140

Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn
145 150 155 160

Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu
165 170 175

Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu
180 185 190

Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
210 215 220

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
225 230 235 240

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
245 250 255

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

260 265 270

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
275 280 285

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
290 295 300

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
305 310 315 320

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
325 330 335

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
340 345 350

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
355 360 365

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
370 375 380

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
385 390 395 400

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
405 410 415

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
420 425 430

Ser Pro Gly
435

<210> SEQ ID NO: 188
<211> Longitud: 26
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 188 - secuencia de aminoácido 1-26 CD3 épsilon

<400> Secuencia: 188

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu

20 25

<210> SEQ ID NO: 189
<211> Longitud: 26
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 189 - secuencia de aminoácido 1-26 mono cynomolgus CD3 épsilon

<400> Secuencia: 189

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu
20 25

<210> SEQ ID NO: 190
<211> Longitud: 258
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 190 - fusión CD3 épsilon 1-26 Fc

<400> Secuencia: 190

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Gly Gly Gly Gly Thr Asp
20 25 30

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
35 40 45

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
50 55 60

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
65 70 75 80

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
85 90 95

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
100 105 110

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
115 120 125

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
130 135 140

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
145 150 155 160

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
165 170 175

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
180 185 190

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
195 200 205

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
210 215 220

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
225 230 235 240

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
245 250 255

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 191
<211> Longitud: 258
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 191 - fusión mono cynomolgus CD3 épsilon 1-26 Fc

<400> Secuencia: 191

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Gly Gly Gly Gly Thr Asp
20 25 30

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
35 40 45

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
50 55 60

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
65 70 75 80

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
85 90 95

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
100 105 110

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
115 120 125

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
130 135 140

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
145 150 155 160

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
165 170 175

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
180 185 190

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
195 200 205

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
210 215 220

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
225 230 235 240

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
245 250 255

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 192
<211> Longitud: 264
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 192 - región extracelular CD38 humana fusionada a una etiqueta polihistidina - secuencia de aminoácidos

<400> Secuencia: 192

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
100 105 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190

Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
245 250 255

Glu Ile His His His His His His
260

<210> SEQ ID NO: 193
<211> Longitud: 264
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 193 - región extracelular mono cynomolgus CD38 fusionada a una etiqueta polihistidina - secuencia de aminoácidos

<400> Secuencia: 193

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60

Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
100 105 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190

Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser
245 250 255

Gly Ile His His His His His His
260

<210> SEQ ID NO: 194
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 194 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H1

<400> Secuencia: 194

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 195
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 195 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H2

<400> Secuencia: 195

Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 196
<211> Longitud: 12
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 196 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR H3

<400> Secuencia: 196

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 197
<211> Longitud: 5
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 197 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L1

<400> Secuencia: 197

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 198
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 198 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L2

<400> Secuencia: 198

Asp Thr Ser
1

<210> SEQ ID NO: 199
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 199 - épsilon CD3 anti-humano ratón OKT3 CDR L3

<400> Secuencia: 199

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 200
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 200 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H1

<400> Secuencia: 200

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala
1 5

<210> SEQ ID NO: 201
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 201 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H2

<400> Secuencia: 201

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 202
<211> Longitud: 16
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 202 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR H3

<400> Secuencia: 202

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> SEQ ID NO: 203
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 203 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L1

<400> Secuencia: 203

Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 204
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 204 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L2

<400> Secuencia: 204

Gly Thr Asn
1

<210> SEQ ID NO: 205
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 205 - épsilon CD3 anti-humano ratón SP34 CDR L3

<400> Secuencia: 205

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> SEQ ID NO: 206
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 206 - Herceptina (trastuzumab)CDR H1

<400> Secuencia: 206

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 207
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 207 - Herceptina (trastuzumab) CDR H2

<400> Secuencia: 207

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 208
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 208 - Herceptina (trastuzumab) CDR H3

<400> Secuencia: 208

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 209
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 209 - Herceptina (trastuzumab) CDR L1

<400> Secuencia: 209

Gln Asp Val Asn Thr Ala
1 5

<210> SEQ ID NO: 210
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 210 - Herceptina (trastuzumab) CDR L2

<400> Secuencia: 210

Ser Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 211
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 211 - Herceptina (trastuzumab) CDR L3

<400> Secuencia: 211

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 212
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 212 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H1

<400> Secuencia: 212

Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly
1 5

<210> SEQ ID NO: 213
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 213 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H2

<400> Secuencia: 213

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 214
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 214 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR H3

<400> Secuencia: 214

Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 215
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 215 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L1

<400> Secuencia: 215

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
1 5

<210> SEQ ID NO: 216
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 216 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L2

<400> Secuencia: 216

Gly Ala Thr
1

<210> SEQ ID NO: 217
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 217 - CD38 anti-humano ratón HB-7 CDR L3

<400> Secuencia: 217

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 218
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 218 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H1

<400> Secuencia: 218

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp
1 5

<210> SEQ ID NO: 219
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 219 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H2

<400> Secuencia: 219

Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Val
1 5

<210> SEQ ID NO: 220
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 220 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR H3

<400> Secuencia: 220

Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 221
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 221 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L1

<400> Secuencia: 221

Gln Asn Val Asp Thr Asn
1 5

<210> SEQ ID NO: 222
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 222 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L2

<400> Secuencia: 222

Ser Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 223
<211> Longitud: 15

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 223 - CD38 anti-humano ratón OKT10 CDR L3

<400> Secuencia: 223

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
1 5 10 15

<210> SEQ ID NO: 224
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 224 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H1

<400> Secuencia: 224

Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser Gly Lys Gly
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 225
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 225 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H2

<400> Secuencia: 225

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> SEQ ID NO: 226
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 226 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR H3

<400> Secuencia: 226

Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 227
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 227 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L1

<400> Secuencia: 227

Gln Asp Val Ile Thr Ser
1 5

<210> SEQ ID NO: 228
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 228 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L2

<400> Secuencia: 228

Ser Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 229
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 229 - CD38 anti-humano ratón 9G7 CDR L3

<400> Secuencia: 229

Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 230
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 230 - CD38 anti-humano humano 767 CDR H1

<400> Secuencia: 230

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> SEQ ID NO: 231
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 231 - CD38 anti-humano humano767 CDR H2

<400> Secuencia: 231

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> SEQ ID NO: 232
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 232 - CD38 anti-humano humano767 CDR H3

<400> Secuencia: 232

Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 233
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 233 - CD38 anti-humano humano767 CDR L1

<400> Secuencia: 233

Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 234
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 234 - CD38 anti-humano humano767 CDR L2

<400> Secuencia: 234

Arg Asn Asp
1

<210> SEQ ID NO: 235
<211> Longitud: 12
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 235 - CD38 anti-humano humano767 CDR L3

<400> Secuencia: 235

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Arg Ser Gly Val Tyr Ala
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 236
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 236 - OX40 anti-humano ratón CDR H1 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 236

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 237
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 237 - OX40 anti-humano ratón CDR H2 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 237

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> SEQ ID NO: 238
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 238 - OX40 anti-humano ratón CDR H3 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 238

Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 239
<211> Longitud: 5
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 239 - OX40 anti-humano ratón CDR L1 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 239

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 240
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 240 - OX40 anti-humano ratón CDR L2 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 240

Ala Thr Ser
1

<210> SEQ ID NO: 241
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 241 - OX40 anti-humano ratón CDR L3 de WO2013/008171

<400> Secuencia: 241

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 242
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 242 - Rituxan (rituximab) CDR H1

<400> Secuencia: 242

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5

<210> SEQ ID NO: 243
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 243 - Rituxan (rituximab) CDR H2

<400> Secuencia: 243

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 244
<211> Longitud: 14
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 244 - Rituxan (rituximab) CDR H3

<400> Secuencia: 244

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 245
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 245 - Rituxan (rituximab) CDR L1

<400> Secuencia: 245

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 246
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 246 - Rituxan (rituximab) CDR L2

<400> Secuencia: 246

Ala Thr Ser
1

<210> SEQ ID NO: 247
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 247 - Rituxan (rituximab) CDR L3

<400> Secuencia: 247

Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 248
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 248 - Erbitux (cetuximab) CDR H1

<400> Secuencia: 248

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> SEQ ID NO: 249
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 249 - Erbitux (cetuximab) CDR H2

<400> Secuencia: 249

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 250
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 250 - Erbitux (cetuximab) CDR H3

<400> Secuencia: 250

Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 251
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 251 - Erbitux (cetuximab) CDR L1

<400> Secuencia: 251

Gln Ser Ile Gly Thr Asn
1 5

<210> SEQ ID NO: 252
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 252 - Erbitux (cetuximab) CDR L2

<400> Secuencia: 252

Tyr Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 253
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 253 - Erbitux (cetuximab) CDR L3

<400> Secuencia: 253

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 254
<211> Longitud: 10

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 254 - Vectibix (panitumumab) CDR H1

<400> Secuencia: 254

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 255
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 255 - Vectibix (panitumumab) CDR H2

<400> Secuencia: 255

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 256
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 256 - Vectibix (panitumumab) CDR H3

<400> Secuencia: 256

Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 257
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 257 - Vectibix (panitumumab) CDR L1

<400> Secuencia: 257

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 258
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 258 - Vectibix (panitumumab) CDR L2

<400> Secuencia: 258

Asp Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 259
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 259 - Vectibix (panitumumab) CDR L3

<400> Secuencia: 259

Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala
1 5

<210> SEQ ID NO: 260
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 260 - CD19 anti-humano ratón CDR H1 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 260

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
1 5

<210> SEQ ID NO: 261
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 261 - CD19 anti-humano ratón CDR H2 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 261

Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 262
<211> Longitud: 14
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 262 - CD19 anti-humano ratón CDR H3 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 262

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 263
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 263 - CD19 anti-humano ratón CDR L1 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 263

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 264
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 264 - CD19 anti-humano ratón CDR L2 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 264

His Thr Ser
1

<210> SEQ ID NO: 265
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 265 - CD19 anti-humano ratón CDR L3 de WO2010/095031

<400> Secuencia: 265

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 266
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 266 - Bsw17 CDR H1

<400> Secuencia: 266

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> SEQ ID NO: 267
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 267 - Bsw17 CDR H2

<400> Secuencia: 267

Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile
1 5

<210> SEQ ID NO: 268
<211> Longitud: 12
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 268 - Bsw17 CDR H3

<400> Secuencia: 268

Thr Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 269
<211> Longitud: 5
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 269 - Bsw17 CDR L1

<400> Secuencia: 269

Ser Ser Val Thr Phe
1 5

<210> SEQ ID NO: 270
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 270 - Bsw17 CDR L2

<400> Secuencia: 270

Asp Thr Ser
1

<210> SEQ ID NO: 271
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 271 - Bsw17 CDR L3

<400> Secuencia: 271

Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 272
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 272 - Omalizumab CDR H1

<400> Secuencia: 272

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> SEQ ID NO: 273
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 273 - Omalizumab CDR H2

<400> Secuencia: 273

Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 274
<211> Longitud: 14
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 274 - Omalizumab CDR H3

<400> Secuencia: 274

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 275
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 275 - Omalizumab CDR L1

<400> Secuencia: 275

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 276
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 276 - Omalizumab CDR L2

<400> Secuencia: 276

Ala Ala Ser
1

<210> SEQ ID NO: 277
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 277 - Omalizumab CDR L3

<400> Secuencia: 277

Gln Gln Ser His Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 278
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 278 - anti-OX40 humanizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ser Ala Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 279
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 279 - anti-OX40 humanizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 280
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 280 - anti-OX40 humanizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 280

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 281
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 281 - anti-OX40 humanizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 281

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 282
<211> Longitud: 121

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 282 - Rituximab humanizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 283
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 283 - Rituximab humanizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 284
<211> Longitud: 108
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 284 - Rituximab humanizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 284

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 285
<211> Longitud: 108
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 285 - Rituximab humanizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 285

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Leu Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 286
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 286 - Erbitux humanizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 287
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 287 - Erbitux humanizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 288
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 288 - Erbitux humanizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 288

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
  20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
  35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
  85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
  100 105

<210> SEQ ID NO: 289
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 289 - Erbitux humanizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 289

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
  20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
  35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 290
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 290 - Vectibix dominio VH

<400> Secuencia: 290

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 291
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 291 - Vectibix dominio VL

<400> Secuencia: 291

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 292
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 292 - Vectibix humanizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 292

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ser Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 293
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 293 - Vectibix humanizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 293

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 294
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 294 - Vectibix humanizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 294

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 295
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 295 - Vectibix humanizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 295

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 296
<211> Longitud: 120
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 296 - CD19 anti-humano dominio VH de WO2010/095031

<400> Secuencia: 296

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 297
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 297 - CD19 anti-humano dominio VL de WO2010/095031

<400> Secuencia: 297

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 298
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 298 - Omalizumab dominio VH

<400> Secuencia: 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 299
<211> Longitud: 111

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 299 - Omalizumab dominio VL

<400> Secuencia: 299

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
  20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
  35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
  50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
  85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
  100 105 110

<210> SEQ ID NO: 300
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 300 - Omalizumab estabilizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 300

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
  20 25 30

Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
  35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
  50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 301
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 301 - Omalizumab estabilizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 301

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Ala Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 302
<211> Longitud: 111
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 302 - Omalizumab estabilizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 302

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 303
<211> Longitud: 111
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 303 - Omalizumab estabilizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 303

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 304
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 304 - Bsw17 ratón dominio VH

<400> Secuencia: 304

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 305
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 305 - Bsw17 ratón dominio VL

<400> Secuencia: 305

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Ile
20 25 30

His Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 306
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 306 - Bsw17 humanizado/mininjerto dominio VH

<400> Secuencia: 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 307
<211> Longitud: 118
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 307 - Bsw17 humanizado/maxinjerto dominio VH

<400> Secuencia: 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 308
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 308 - Bsw17 humanizado/mininjerto dominio VL

<400> Secuencia: 308

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 309
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 309 - Bsw17 humanizado/maxinjerto dominio VL

<400> Secuencia: 309

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Trp Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 310
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 310 - anticuerpo BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (brazo anti-HER2 FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 310

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
355 360 365

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> SEQ ID NO: 311
<211> Longitud: 481
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 311 - anticuerpo BEAT scFv cadena pesada SP34-Kappa2(anti-CD3 brazo épsilon - SP34 humanizado VH5/VL32 BT11 LALA)

<400> Secuencia: 311

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
370 375 380

Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385 390 395 400

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
420 425 430

Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly

<210> SEQ ID NO: 312
<211> Longitud: 454
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 312 - anticuerpo BEAT CD38-9G7mejor cuadro/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD38 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 312

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415

Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 313
<211> Longitud: 454
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 313 - anticuerpo BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD38 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 313

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415

Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 314
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 314 - anticuerpo BEAT OX40maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 314

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 315
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 315 - anticuerpo BEAT OX40maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-OX40 maxinjerto brazo FAB LC)

<400> Secuencia: 315

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 316
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 316 - anticuerpo BEAT OX40mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ser Ala Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 317
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 317 - anticuerpo BEAT OX40mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-OX40 mininjerto brazo FAB LC)

<400> Secuencia: 317

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 318
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 318 - anticuerpo BEAT CD20maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 318

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 319
<211> Longitud: 215
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 319 - anticuerpo BEAT CD20maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD20 maxinjerto brazo FAB LC)

<400> Secuencia: 319

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Leu Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 320
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 320 - anticuerpo BEAT CD20mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 320

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 321
<211> Longitud: 215
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 321 - anticuerpo BEAT CD20mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD20 mininjerto brazo FAB LC)

<400> Secuencia: 321

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 322
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 322 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 322

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 323
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 323 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR cetuximab maxinjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 323

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 324
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 324 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 325
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 325 - anticuerpo BEAT EGFRcetux-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR cetuximab mininjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 325

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 326
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 326 - anticuerpo BEAT EGFRpani-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 326

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 327
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 327 - anticuerpo BEAT EGFRpani-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab maxinjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 327

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 328

<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 328 - anticuerpo BEAT EGFRpani-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 328

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ser Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 329

<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 329 - anticuerpo BEAT EGFRpani-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab mininjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 329

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 330
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 330 - anticuerpo BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD19 brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 330

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
355 360 365

Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly

<210> SEQ ID NO: 331
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 331 - anticuerpo BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-CD19 brazo FAB)

<400> Secuencia: 331

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 332
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 332 - anticuerpo BEAT IgEomali-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 332

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 333
<211> Longitud: 218
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 333 - anticuerpo BEAT IgEomali-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 333

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 334
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 334 - anticuerpo BEAT IgEomali-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 334

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Ala Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 335
<211> Longitud: 218
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 335 - anticuerpo BEAT IgEomali-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 335

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 336
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 336 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 336

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 337
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 337 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-maxinjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab maxinjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 337

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Trp Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 338
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 338 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB con sustitución G65S BT33 LALA)

<400> Secuencia: 338

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 339
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 339 - anticuerpo BEAT IgEbsw17-mininjerto/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab mininjerto brazo FAB)

<400> Secuencia: 339

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 340
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 340 - anticuerpo BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-OX40 1D4 brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 340

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 341
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 341 - anticuerpo BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-CD20 rituximab brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 341

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 342
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 342 - anticuerpo BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR cetuximab brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 342

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 343
<211> Longitud: 448
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 343 - anticuerpo BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-EGFR panitumumab brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 343

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365

Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 344
<211> Longitud: 214
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 344 - anticuerpo BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-EGFR panitumumab brazo FAB)

<400> Secuencia: 344

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 345
<211> Longitud: 450
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 345 - anticuerpo BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE omalizumab brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 345

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365

Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> SEQ ID NO: 346
<211> Longitud: 218
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 346 - anticuerpo BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE omalizumab brazo FAB)

<400> Secuencia: 346

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> SEQ ID NO: 347
<211> Longitud: 447
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 347 - anticuerpo BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena pesada (anti-IgE Bsw17 brazo FAB BT33 LALA)

<400> Secuencia: 347

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365

Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> SEQ ID NO: 348
<211> Longitud: 213
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 348 - anticuerpo BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) FAB cadena ligera (anti-IgE Bsw17 brazo FAB)

<400> Secuencia: 348

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Ile
20 25 30

His Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> SEQ ID NO: 349
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 349 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL24 - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 349

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Ala Ala Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 350
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 350 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL25 - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 350

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Ala Ala Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly

180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 351
<211> Longitud: 482
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 351 - SP34 humanizado fragmento scFv VH1-VL26 - fusión IgG1 Fc humana

<400> Secuencia: 351

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
165 170 175

Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> SEQ ID NO: 352
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 352 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H1

<400> Secuencia: 352

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala
1 5

<210> SEQ ID NO: 353
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 353 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H2

<400> Secuencia: 353

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 354
<211> Longitud: 16
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 354 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VH5 CDR H3

<400> Secuencia: 354

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> SEQ ID NO: 355
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 355 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L1

<400> Secuencia: 355

Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 356
<211> Longitud: 3
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 356 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L2

<400> Secuencia: 356

Gly Ala Asn
1

<210> SEQ ID NO: 357
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 357 - CD3 anti-humano humanizado épsilon SP34 VL32 CDR L3

<400> Secuencia: 357

Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> SEQ ID NO: 358
<211> Longitud: 119
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: SEQ ID NO: 358 - OKT3 dominio VH9 humanizado

<400> Secuencia: 358

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> SEQ ID NO: 359
<211> Longitud: 455
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 359 - SP34 humanizado IgG1 cadena pesada con VH5

<400> Secuencia: 359

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> SEQ ID NO: 360
<211> Longitud: 218
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: SEQ ID NO: 360 - SP34 cadena ligera humanizada con VL32

<400> Secuencia: 360

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala
20 25 30

Ala Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser
85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215