ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y MÉTODOS DE USO

ÁREA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con los anticuerpos 3 (CD3) de los anti-cúmulos de diferenciación y los métodos para utilizarlos.

ANTECEDENTES

Los trastornos de proliferación celular, como el cáncer, se caracterizan por el crecimiento incontrolado de las subpoblaciones celulares. Son la causa principal de muerte en los países desarrollados y la segunda causa principal de muerte en los países en desarrollo, con más de 12 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados y con 7 millones de muertes por cáncer cada año. El Instituto Nacional del Cáncer estima que más de 500.000 estadounidenses morirán de cáncer en 2013, que representará casi una de cada cuatro muertes en el país. Debido a que la población de la tercera edad ha crecido, la incidencia de cáncer ha aumentado al mismo tiempo, pues la probabilidad de padecer de cáncer es más de dos veces superior luego de los setenta años. Por lo tanto, el cuidado del cáncer representa una carga social significativa y cada vez mayor.

Los enfoques de larga data para tratar el cáncer incluyen la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía para extirpar los

tumores sólidos. Recientemente, se han desarrollado inmunoterapias basadas en anticuerpos biespecíficos. Esos anticuerpos biespecíficos son capaces de unir simultáneamente los antígenos de la superficie celular con las células citotóxicas y las células cancerosas, con la intención de que la célula citotóxica unida destruya la célula cancerosa unida. Los anticuerpos biespecíficos existentes que se encuentran actualmente bajo ensayo clínico para el tratamiento contra el cáncer se ven limitados por sus vidas medias reducidas o su eficacia variable. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha en el campo para el desarrollo de anticuerpos biespecíficos efectivos para utilizarlos en el tratamiento contra el cáncer.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con los anticuerpos 3 (CD3) de los anti-cúmulos de diferenciación y los métodos para utilizarlos.

En un caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis regiones hipervariables (RHV): (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de

SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de cadena pesada variable (VH) que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184; (b) un dominio de cadena liviana variable (VL) que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de cadena pesada variable (VH) que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186; (b) un dominio de

cadena liviana variable (VL) que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187.

En un caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de $X_1X_2YSX_3X_4X_5FDY$, donde X_1 se selecciona de un grupo que consta de D, T y S; X_2 se selecciona de un grupo que consta de G, A, y S; X_3 es R o N; X_4 es Y o A; y X_5 es Y o A (N.° de ID de SEC.: 181); (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) un RHV-L3 que consiste en la secuencia de aminoácidos $X_1X_2SX_3X_4LRT$, donde X_1 es K o T; X_2 es Q o A; X_3 es F o A; y X_4 es I o A (N.° de ID de

SEC.: 182). En algunas representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID

de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácido con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas

representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 198; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 198. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al

menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 200; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 200. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202; (b) un dominio de VL

que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas

representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3 que comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 198 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199; (a) un

dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 200 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201; y (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205; o (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos de LINPYKGVX_1TY$X_2$$X_3$$X_4$$X_5KX_6$, donde X_1 es S o T; X_2 es N o A; X_3 es Q o D; X_4 es K o S; X_5 es F o V; y X_6 es D o G (N.° de ID de SEC: 183); (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24); (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211.

En otras representaciones, el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 213; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 213.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3 que comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208 y (b) un dominio de VL que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211; o (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácido con N.° de ID de SEC.: 213.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215; o (a) un dominio de VH que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218. En algunas

representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219; o (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3,

donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al

menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que

consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229, o (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233; o (c) un dominio de VH

como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al

menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste

en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238 y (b) un dominio de

VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio

de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que

consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250. En algunas

representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

126. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3,

donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que

consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262; (b) un

dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156. En algunas representaciones, el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 se une con un epítopo del CD3 que consta de residuos de aminoácidos Glu6 de CD3. En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo además consta de uno o más residuos de aminoácidos

seleccionados del grupo formado por Gln1, Asp2 y Met7 de CD3. En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo consta de residuos de aminoácidos Gln1, Asp2 y Glu6 de CD3. En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo consta de residuos de aminoácidos Gln1, Asp2, Glu6 y Met7 de CD3. En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo no consta de residuos de aminoácidos Glu5 de CD3. En otro caso más, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo no consta de residuos de aminoácidos Gly3 y Glu5 de CD3. En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el epítopo consta de residuos de aminoácidos Gln1, Asp2, Glu6 y Met7 de CD3.

En casos relacionados, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3 que une dicho epítopo y que es un anticuerpo multiespecífico. En algunas representaciones, el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico. En algunas representaciones, el anticuerpo biespecífico comprende un segundo dominio de unión que se une con una segunda biomolécula, donde la segunda biomolécula es un antígeno de la superficie celular. En algunas representaciones, el antígeno de la superficie celular es un antígeno tumoral. En algunas representaciones, el antígeno tumoral se selecciona de un grupo que consta de CD20; FcRH5 (5 similar al receptor de Fc); HER2;

LYPD1; Ly6G6D (antígeno de linfocito 6 complejo, locus G61); Ly6-D, MEGT1); PMEL17 (homólogo de plata; SILV; D12S53E; PMEL17; (SI); (SIL); ME20; gp100); Ly6E (antígeno de linfocito 6 complejo, locus E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1); CD19; CD33; CD22 (isoforma CD22-B del receptor de la célula B isoform); CD79a (CD79A, CD79a, alfa asociada a la inmunoglobulina; BMPR1B (receptor de proteína morfogenética ósea de tipo IB); CD79b (CD79B, CD79β, 1 Gb (beta asociada a la inmunoglobulina), B29); EDAR (Receptor de la Ectodisplasina A); GFRA1 (GDNF-Ra1); MRP4 (Proteína 4 de Resistencia a Multidrogas); RET; STEAP1 (antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata); TENB2 (proteoglicano transmembranal putativo); E16 (LAT1, SLC7A5); 0772P (CA125, MUC16); MPF (MPF, MSLN, SMR, factor potenciador de megacariocitos, mesotelina); Napi2b (NAPI-2B, NPTIIb, SLC34A2, transportador de soluto familia 34 (fosfato de sodio), miembro 2, transportador 3b de fosfato dependiente del sodio de tipo II); Sema 5b; PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, gen RIKEN cDNA 2700050C12); ETBR (Receptor de la endotelina tipo B); MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315); STEAP2; TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, receptor de potencial transitorio, subfamilia M, miembro 4); CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, teratocarcinoma-derivado del factor de crecimiento); CD21 (CR2 (Receptor del complemento 2) o C3DR

(C3d/Receptor del virus de Epstein-Barr) o Hs.73792); FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (proteína 1a con anclaje de fosfatasa que contiene dominio SH2), SPAP1B, SPAP1C); NCA; MDP; IL20Rα; Brevican; EphB2R; ASLG659; PSCA; GEDA; BAFF-R (receptor del factor activador de la célula B, receptor BLyS 3, BR3); CXCR5 (Receptor 1 del linfoma de Burkitt; HLA-DOB (Subunidad Beta de molécula II de clase MHC); P2X5 (Receptor purinérgico P2X, canal iónico regulado por ligando 5; CD72 (Antígeno de diferenciación de célula B CD72, Lyb-2); LY64 (Antígeno de linfocito 64 (RP105), proteína de membrana de tipo 2 de la familia rica en leucina (LRR)); FcRH1 (Proteína 1 similar al receptor Fc); IRTA2 (Receptor de la superfamilia de inmunoglobulina, translocación asociada 2); TMEFF1; TMEM46 (compuesto homólogo de shisa 2 (Xenopus laevis); SHISA2); LGR5 (rica en leucina-receptor 5 acoplado a proteínas G; GPR49, GPR67); LY6K (antígeno de linfocito 6 complejo, locus K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226); GPR19 (receptor acoplado a proteínas G 19; Mm 4787); GPR54 (receptor KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12); ASPHD1 (dominio aspartato beta-hidroxilasa que contiene 1; LOC253982); Tirosinasa (TYR; OCAIA; OCA1A; tirosinasa; SHEP3); TMEM118 (proteína del dedo anular, transmembrana 2; RNFT2; FLJ14627); GPR172A (receptor acoplado a proteínas G 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); GPC3 (Glipicano 3); CLL1 (molécula 1 tipo lectina de Tipo C); B7-H4

(B7x; B7S1); RNF43 (Proteína del dedo anular 43); CD70; CXORF61 (Cromosoma X con marco abierto de lectura 61); HAVCR1; Epirregulina; Amfirregulina; EGFR ; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-G719A; EGFR-G719S; EGFR-G719C; EGFR-T790M; EGFR-S768I; adipofilina; AIM-2; ALDH1A1; alfa-actinina-4; alfa-fetoproteína; ARTC1; B-RAF; BAGE-1; BCLX (L); proteína de fusión BCR-ABL (b3a2); 8; CD45; Cdc27; CDK4; CDKN2A; CEA; CLPP; COA-1; CPSF; Cw6; ciclina D1; Ciclina-A1; proteína de fusión dek-can; DKK1; DR1; DR13; EFTUD2; Factor de Elongación 2; ENAH (hMena); EpCAM; EphA3; proteína de fusión ETV6-AML1; EZH2; FLT3-ITD; FN1; G250; MN; CAIX; GAGE-1;2;8; GAGE-3;4;5;6;7; glipicano-3; GnTVf; gp100 / Pmel17; GPNMB; HERV-K-MEL; hsp70-2; IDO1; IGF2B3; IL13Ralf2; Esterasa carboxilo intestinal; K-ras; Calicreína 4; KIF20A; KK-LC-1; KM-HN-1; LAGE-1; LDLR-fucosiltransferasa AS proteína de fusión; Lengsin; M-CSF; MAGE-A1; MAGE-A10; MAGE-A12; MAGE-A2; MAGE-A3; MAGE-A4; MAGE-A6; MAGE-A9; MAGE-C1; MAGE-C2; mamaglobina-A; MART2; MCSP; mdm-2; ME1; Melan-A / MART-1; Meloe; MMP-2; MMP-7; MUC1; MUC5AC; mucina; MUM-1f; MUM-2; MUM-3; Clase de miosina I; N-ras; NA88-A; neo-PAP; NFYC; NY-BR-1; NY-ESO-1/LAGE-2; OA1; OGT; OS-9; p53; PAP; PAX5; PBF; proteína de fusión pml-RARalfa; PRAME; PRDX5; PSMA; PTPRK; RAB38 / NY-MEL-1; RAGE-1; RBAF600; RGS5; RhoC; RNF43; RU2AS; SAGE; secernin 1; SIRT2; SNRPD1; SOX10; Sp17; SSX-2; SSX-4; STEAP1; survivina; proteína de fusión SYT-

SSX1 o -SSX2; TAG-1; TAG-2; Telomerasa; TGF-betaRII; TRAG-3; Triosa fosfato isomerasa; TRP-1 / gp75; TRP-2; TRP2-INT2; tirosinasa; VEGF; WT1; XAGE-1b/GAGED2a; y SLC53SLC35D3. En algunas representaciones, el antígeno tumoral se selecciona de un grupo que consta de CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1, y TenB2. En las representaciones preferidas, el antígeno tumoral se selecciona de un grupo que consta de CD20, HER2, FcRH5 y LYPD1.

En algunas representaciones, el dominio de unión de cualquiera de los anticuerpos anti CD3 precedentes se une a un polipéptido CD3 humano o a un polipéptido CD3 de macaco cangrejero. En algunas representaciones, el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de macaco cangrejero es un polipéptido CD3ε humano o polipéptido CD3ε de macaco cangrejero, respectivamente. En algunas representaciones, el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de macaco cangrejero es un polipéptido CD3γ humano o polipéptido CD3γ de macaco cangrejero, respectivamente.

En algunas representaciones, cualquiera de los anticuerpos anti CD3 precedentes une el polipéptido CD3ε humano con un Kd de 250 nM o menos. En algunas representaciones, el anticuerpo anti CD3 une el polipéptido CD3ε humano con un Kd de 100 nM o menos. En algunas representaciones, el anticuerpo anti CD3 une el

polipéptido CD3ε humano con un Kd de 15 nM o menos. En algunas representaciones, el anticuerpo anti CD3 une el polipéptido CD3ε humano con un Kd de 10 nM o menos. En algunas representaciones, el anticuerpo anti CD3 une el polipéptido CD3ε humano con un Kd de 5 nM o menos.

En algunas presentaciones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 anteriores puede comprender una mutación en el lugar de la glicosilación. En algunas representaciones, la mutación en el lugar de la glicosilación es una mutación de sustitución. En algunas representaciones, la mutación de sustitución se produce en el residuo de los aminoácidos N297, L234, L235, y/o D265 (numeración UE). En algunas representaciones, la mutación de sustitución se selecciona del grupo que consta de N297G, N297A, L234A, L235A y D265A. En algunas representaciones, la mutación de sustitución es una mutación de N297G. En algunas representaciones, la mutación en el lugar de la glicosilación reduce la función efectora del anticuerpo anti-CD3. En algunas representaciones, la mutación en el lugar de la glicosilación reduce la función efectora del anticuerpo anti-CD3. En algunas representaciones, un anticuerpo anti-CD3 consta de una mutación de sustitución en la región Fc que reduce la función efectora. En algunas representaciones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 precedentes pueden ser monoclonales, humanos, humanizados o quiméricos. En algunas representaciones,

cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 precedentes puede ser un fragmento de anticuerpos que une el CD3. En algunas representaciones, el fragmento de anticuerpos se selecciona del grupo que consta de los fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, y $(Fab')_2$. En otras representaciones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo de cuerpo entero. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo IgG (por ej., un anticuerpo IgG1, IgG2 o IgG3). En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo monoespecífico. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo captador biespecífico de células T (BITE®).

En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo multiespecífico. En algunas representaciones, el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico. En algunas representaciones, el anticuerpo biespecífico comprende un segundo dominio de unión que se une con una segunda biomolécula, donde la segunda biomolécula es un antígeno de la superficie celular. En algunas representaciones, el antígeno de la superficie celular es un antígeno tumoral. En algunas representaciones, el antígeno tumoral se selecciona de un grupo que consta de CD20; FcRH5 (5 similar al receptor de Fc); HER2; LYPD1; Ly6G6D (antígeno de linfocito 6 complejo, locus G61); Ly6-D, MEGT1); PMEL17 (homólogo de plata; SILV; D12S53E; PMEL17; (SI); (SIL); ME20; gp100); Ly6E (antígeno de linfocito

6 complejo, locus E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1); CD19; CD33; CD22 (isoforma CD22-B del receptor de la célula B isoform); CD79a (CD79A, CD79a, alfa asociada a la inmunoglobulina; BMPR1B (receptor de proteína morfogenética ósea de tipo IB); CD79b (CD79B, CD79β, 1 Gb (beta asociada a la inmunoglobulina), B29); EDAR (Receptor de la Ectodisplasina A); GFRA1 (GDNF-Ra1); MRP4 (Proteína 4 de Resistencia a Multidrogas); RET; STEAP1 (antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata); TENB2 (proteoglicano transmembranal putativo); E16 (LAT1, SLC7A5); 0772P (CA125, MUC16); MPF (MPF, MSLN, SMR, factor potenciador de megacariocitos, mesotelina); Napi2b (NAPI-2B, NPTIIb, SLC34A2, transportador de soluto familia 34 (fosfato de sodio), miembro 2, transportador 3b de fosfato dependiente del sodio de tipo II); Sema 5b; PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, gen RIKEN cDNA 2700050C12); ETBR (Receptor de la endotelina tipo B); MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315); STEAP2; TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, receptor de potencial transitorio, subfamilia M, miembro 4); CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, teratocarcinoma-derivado del factor de crecimiento); CD21 (CR2 (Receptor del complemento 2) o C3DR (C3d/Receptor del virus de Epstein-Barr) o Hs.73792); FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (proteína 1a con anclaje de fosfatasa que contiene dominio SH2), SPAP1B, SPAP1C); NCA; MDP; IL20Rα;

Brevican; EphB2R; ASLG659; PSCA; GEDA; BAFF-R (receptor del factor activador de la célula B, receptor BLyS 3, BR3); CXCR5 (Receptor 1 del linfoma de Burkitt; HLA-DOB (Subunidad Beta de molécula II de clase MHC); P2X5 (Receptor purinérgico P2X, canal iónico regulado por ligando 5; CD72 (Antígeno de diferenciación de célula B CD72, Lyb-2); LY64 (Antígeno de linfocito 64 (RP105), proteína de membrana de tipo 2 de la familia rica en leucina (LRR)); FcRH1 (Proteína 1 similar al receptor Fc); IRTA2 (Receptor de la superfamilia de inmunoglobulina, translocación asociada 2); TMEFF1; TMEM46 (compuesto homólogo de shisa 2 (Xenopus laevis); SHISA2); LGR5 (rica en leucina-receptor 5 acoplado a proteínas G; GPR49, GPR67); LY6K (antígeno de linfocito 6 complejo, locus K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226); GPR19 (receptor acoplado a proteínas G 19; Mm 4787); GPR54 (receptor KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12); ASPHD1 (dominio aspartato beta-hidroxilasa que contiene 1; LOC253982); Tirosinasa (TYR; OCAIA; OCA1A; tirosinasa; SHEP3); TMEM118 (proteína del dedo anular, transmembrana 2; RNFT2; FLJ14627); GPR172A (receptor acoplado a proteínas G 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); GPC3 (Glipicano 3); CLL1 (molécula 1 tipo lectina de Tipo C); B7-H4 (B7x; B7S1); RNF43 (Proteína del dedo anular 43); CD70; CXORF61 (Cromosoma X con marco abierto de lectura 61); HAVCR1; Epirregulina; Amfirregulina; EGFR ; EGFR-L858R; EGFR-L861Q;

EGFR-G719A; EGFR-G719S; EGFR-G719C; EGFR-T790M; EGFR-S768I; adipofilina; AIM-2; ALDH1A1; alfa-actinina-4; alfa-fetoproteína; ARTC1; B-RAF; BAGE-1; BCLX (L); proteína de fusión BCR-ABL (b3a2); 8; CD45; Cdc27; CDK4; CDKN2A; CEA; CLPP; COA-1; CPSF; Cw6; ciclina D1; Ciclina-A1; proteína de fusión dek-can; DKK1; DR1; DR13; EFTUD2; Factor de Elongación 2; ENAH (hMena); EpCAM; EphA3; proteína de fusión ETV6-AML1; EZH2; FLT3-ITD; FN1; G250; MN; CAIX; GAGE-1;2;8; GAGE-3;4;5;6;7; glipicano-3; GnTVf; gp100 / Pmel17; GPNMB; HERV-K-MEL; hsp70-2; IDO1; IGF2B3; IL13Ralf2; Esterasa carboxilo intestinal; K-ras; Calicreína 4; KIF20A; KK-LC-1; KM-HN-1; LAGE-1; LDLR-fucosiltransferasa AS proteína de fusión; Lengsin; M-CSF; MAGE-A1; MAGE-A10; MAGE-A12; MAGE-A2; MAGE-A3; MAGE-A4; MAGE-A6; MAGE-A9; MAGE-C1; MAGE-C2; mamaglobina-A; MART2; MCSP; mdm-2; ME1; Melan-A / MART-1; Meloe; MMP-2; MMP-7; MUC1; MUC5AC; mucina; MUM-1f; MUM-2; MUM-3; Clase de miosina I; N-ras; NA88-A; neo-PAP; NFYC; NY-BR-1; NY-ESO-1/LAGE-2; OA1; OGT; OS-9; p53; PAP; PAX5; PBF; proteína de fusión pml-RARalfa; PRAME; PRDX5; PSMA; PTPRK; RAB38 / NY-MEL-1; RAGE-1; RBAF600; RGS5; RhoC; RNF43; RU2AS; SAGE; secernin 1; SIRT2; SNRPD1; SOX10; Sp17; SSX-2; SSX-4; STEAP1; survivina; proteína de fusión SYT-SSX1 o -SSX2; TAG-1; TAG-2; Telomerasa; TGF-betaRII; TRAG-3; Triosa fosfato isomerasa; TRP-1 / gp75; TRP-2; TRP2-INT2; tirosinasa; VEGF; WT1; XAGE-1b/GAGED2a; y SLC35D3. En algunas

representaciones, el antígeno tumoral se selecciona de un grupo que consta de CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1, y TenB2.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es CD20 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es FcRH5 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268. En algunas

representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es RET y el

segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 619; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 620; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 619. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 620.

En algunas representaciones, el antígeno tumoral es LYPD1 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV: (a)

una RHV-LYPD1 que consiste en la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180. En algunas representaciones, el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95% con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b). En algunas representaciones, el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272. En algunas representaciones, el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273.

En algunos casos, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594; (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596, o (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 619 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 620.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo de anti-CD3 que está compuesto por un primer dominio de unión que consta de las

siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6; y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, en el cual el anticuerpo anti-CD3 contiene una mutación por sustitución de N297G.

En otro caso, la invención presenta un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, donde (a) el brazo anti-CD3 comprende mutaciones por sustitución de T366S, L368A, Y407V y N297G y (b) el brazo anti-CD20 comprende mutaciones por sustitución de T366W y N297G.

En algunas versiones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados puede comprender uno o más dominios constantes de cadenas pesadas, donde el o los dominios constantes de cadenas pesadas son seleccionados de un primer dominio CH1 ($CH1_1$), un primer dominio CH2 ($CH2_1$), un primer dominio CH3 ($CH3_1$), un segundo dominio CH1 ($CH1_2$), un segundo dominio CH2 ($_2$) y un segundo dominio CH3 ($CH3_2$). En algunas versiones, al menos uno de los dominios constantes de cadenas pesadas está emparejado con otro dominio constante de cadenas pesadas. En algunas versiones, los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ comprenden una protuberancia o una cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH3_1$ puede posicionarse en la cavidad o la protuberancia respectiva del dominio $CH3_2$. En algunas versiones, los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ se encuentran en

una interfaz entre las mencionadas protuberancia y cavidad. En algunas versiones, los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ comprenden una protuberancia o una cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH2_1$ puede posicionarse en la cavidad o la protuberancia respectiva del dominio $CH2_2$. En algunas versiones, los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ se encuentran en una interfaz entre las mencionadas protuberancia y cavidad.

En algunas versiones, la vida media de cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados puede ser de aproximadamente 7 días.

En algunas versiones, la invención presenta un inmunoconjugado que comprende cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados conjugado a un agente citotóxico. También se proporciona una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados. En algunas versiones, la composición también comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptado. En algunas versiones, la composición es de carácter farmacéutico. En algunas versiones, la composición también comprende un antagonista de unión al eje PD-1 o un agente clínico adicional. En otro caso, la invención presenta un ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 que se revelan en el presente, y que comprende un vector (p. ej. un vector de expresión) para expresar el anticuerpo.

En otro caso, la invención presenta células anfitrionas que comprenden los ácidos nucleicos o vectores antes mencionados. En algunas versiones, la célula anfitriona es una célula mamífera (p. ej. una célula (CHO) del ovario de un hámster chino). En otras versiones, la célula anfitriona es una célula procariota (p. ej. una célula de *E. coli*). También se proporciona un método para producir cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados, cual método implica cultivar las células anfitrionas que producen el anticuerpo anti-CD3 y recuperar el anticuerpo anti-CD3 de la célula anfitriona o el medio de cultivo.

En algunos casos, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados puede utilizarse como medicamento. En algunas versiones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 puede utilizarse para tratar o dilatar la progresión de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunológico en un sujeto que requiera tal tratamiento. En algunas versiones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 puede utilizarse para mejorar la función inmunitaria de un sujeto que padezca un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunológico.

En algunos casos, la invención presenta el uso de cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados para fabricar un medicamento para tratar o dilatar la progresión de un trastorno

proliferativo de células o un trastorno autoinmunológico. En algunos casos, la invención presenta el uso de cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados para fabricar un medicamento para mejorar la función inmunitaria de un sujeto que padece un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunológico.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar o dilatar la progresión de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunológico en un paciente que requiera tal tratamiento. El método consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados. En otro caso, la invención presenta un método para mejorar la función inmunológica de un sujeto que padece un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunológico. El método consiste en administrar al sujeto cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 se une a (a) una molécula CD3 ubicada en una célula efectora inmune Y (b) una segunda molécula biológica ubicada en una célula diana distinta de la célula efectora inmune. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 activa la célula efectora inmune luego de unirse a (a) y (b). En algunas versiones, la célula efectora inmune activada puede provocar un efecto citotóxico o un efecto apoptótico en la célula diana. En algunas versiones, el

anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de entre 0,01 MG/KG y 10 mg/kg, aproximadamente. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg, aproximadamente. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de alrededor de 1 mg/kg. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 es administrado por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, tópica, oral, transdérmica o intraperitoneal; por órbita, por implantación, por inhalación o por vía intratecal, intraventricular o intranasal. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 se administra por vía subcutánea. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 se administra por vía intravenosa.

En algunas versiones, el método también consiste en administrar al sujeto un antagonista de unión al eje PD-1 o un agente clínico adicional. En algunas versiones, el agente clínico adicional se administra previamente o luego de la administración del anticuerpo anti-CD3. En algunas versiones, el agente clínico adicional se administra en forma conjunta con el anticuerpo anti-CD3. En algunas versiones, el antagonista de unión al eje PD-1 es seleccionado del grupo que consta de un antagonista de unión al eje PD-1, un antagonista de unión de PD-L1 y un antagonista de unión de PD-L2. En algunas versiones, el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión

de PD-1. En algunas versiones, el antagonista de unión de PD-1 es seleccionado de un grupo que consta de MDX-1106 (nivolumab), MK-3475 (lambrolizumab), CT-011 (pidilizumab) y AMP-224. En algunas versiones, el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión de PD-L1. En algunas versiones, el antagonista de unión de PD-L1 es seleccionado de un grupo que consta de: YW243.55.S70, MPDL3280A, MDX-1105, y MEDI4736. En otras versiones, el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión de PD-L2. En algunas versiones, un antagonista de unión de PD-L2 es un anticuerpo o una inmunoadhesina.

En algunos casos, la invención presenta un método para tratar o dilatar la progresión de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunológico en un paciente que requiera tal tratamiento. El método consiste en administrar al sujeto un anticuerpo anti-CD3 y un antagonista de unión de eje PD-1, donde el anticuerpo anti-CD3 consta de un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20. En algunos casos, la invención presenta un método para mejorar la función inmunológica de un paciente que padece un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunológico. El método consiste en administrar al paciente un anticuerpo anti-CD3 y un antagonista de unión de eje PD-1, donde el anticuerpo anti-CD3 consta de un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20 (es decir, una dosis corporal total de CD20).

En algunas versiones, (a) el brazo anti-CD3 comprende un primer dominio de unión, que consta de: (i) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (ii) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185; (b) el brazo anti-CD20 comprende un segundo dominio de unión, el cual consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (ii) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, o (c) el antagonista de unión de eje de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1.

En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD20 que contiene una mutación por sustitución de N297G. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene una o varias mutaciones por sustitución de T366S, L368A, Y407V o N297G, y un brazo anti-CD20 que contiene una o varias mutaciones por sustitución de T366W o N297G. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene una mutación por sustitución de N297G. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD20 que contiene mutacion(es) por sustitución de T366S, L368A, Y407V y/o N297G y un brazo anti-CD3 que contiene mutacion(es) por sustitución de T366W y/o N297G.

En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-HER2 que contiene una mutación por sustitución de N297G. En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene una o varias mutaciones por sustitución de T366S, L368A, Y407V o N297G y un brazo anti-HER2 que contiene una o varias mutaciones por sustitución de N297G, N297A, L234A, L235A o D265A. En algunas representaciones, el anticuerpo comprende un brazo anti-CD3 que contiene una mutación por sustitución de N297G. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-HER2 que contiene mutacion(es) por sustitución de T366S, L368A, Y407V y/o N297G y un brazo anti-CD3 que contiene mutacion(es) por sustitución de N297G, N297A, L234A, L235A y/o D265A.

En algunas versiones, el método también implica administrar al paciente un glucocorticoide. En algunas versiones, el glucocorticoide es seleccionado de un grupo compuesto por dexametasona, hidrocortisona, cortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona, fludrocortisona y ésteres, sales y complejos de esos compuestos. En algunas versiones, el glucocorticoide es dexametasona. En algunas versiones, el glucocorticoide es un éster, una sal o un complejo de dexametasona farmacéuticamente aceptado.

En algunas versiones, el método también implica administrar

rituximab al paciente.

En algunas versiones, el método también implica administrar obinutuzumab al paciente.

En algunas versiones, el método también implica administrar al paciente un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC por sus siglas en inglés).

En cualquiera de los usos o métodos mencionados anteriormente, el trastorno proliferativo de células puede ser cáncer. En algunas versiones, el cáncer es seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemia de células B, mieloma múltiple, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliobastoma, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células semejantes a la célula B activada, linfoma folicular, linfoma de células de manto, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide crónica, linfoma de zona marginal, leucemia linfocítica de célula pequeña, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma del sistema nervioso central, linfoma de Burkitt, linfoma prolinfocítico de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma o leucemia esplénico, linfoma esplénico difuso de linfocitos pequeños de

pulpa roja, variante de leucemia de células vellosas, macroglobulinemia de waldenstrom, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas alfa, enfermedad de cadenas gamma, enfermedad de cadenas mu, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico en células T/ histiocitos, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma cutáneo primario, linfoma difuso de células B grandes positivo al virus de Epstein-Barr del anciano, linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma anaplásico ALK positivo, linfoma plasmablástico, linfoma de células grandes B originado en enfermedad de Castleman asociado a HHV-8, linfoma de efusion primaria: linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de Hodgkin. En algunas versiones, el cáncer preferente es el linfoma de

células B semejantes a las del centro germinal (GCB), linfoma de células semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL) o linfoma de Burkitt (BL).

En cualquiera de los usos o métodos mencionados anteriormente, el trastorno autoinmunológico puede ser seleccionado de un grupo compuesto por artritis reumatoide, artritis juvenil reumatoide, lupus sistémico eritomatoso (SLE), granulomatosis de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), trombocitopenia autoinmune, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatía asociada a IgM, miastenia gravis, vasculitis, diabetes mellitus, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, neuromielitis óptica (NMO) y neuropatía igG.

En otro caso, la invención presenta un kit que contiene: (a) una composición que consta de cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 antes mencionados y (b) un paquete inserto que contiene instrucciones para administrar la composición a un paciente para tratar o dilatar la progresión de un trastorno

proliferativo de células.

En cualquiera de los usos o métodos antes mencionados, el paciente puede ser un humano.

Descripción breve de los dibujos

La FIGURA 1 muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena simple de CD3EG humano con una secuencia enlace 26mero utilizado en experimentos de mapeo de epítopos de CD3 (N.° de ID de Sec.: 282).

La FIGURA 2A es una tabla que resume la caracterización de clones hibridoma selectos. La tabla resume los resultados del método ELISA de unión CD3 utilizando CD3ε^{1-27}-Fc de humano y de macaco; ensayos de unión de FACS utilizando células T jurkat humanas, PBMCs humanas y de macacos; experimentos de activación de células T utilizando análisis FACS, y experimentos de determinación de isotipos.

La FIGURA 2B es una tabla que resume las afinidades de unión (valores Kd) de clones hibridoma seleccionados para antígenos humanos CD3$\varepsilon\gamma$ comerciales.

La FIGURA 3A es una tabla que resume la caracterización de hibridomas selectos. La tabla resume los resultados del método ELISA de unión CD3 utilizando CD3ε^{1-27}-Fc de humano y de macaco; ensayos de unión de FACS utilizando células T jurkat humanas,

PBMCs humanas y de macacos; experimentos de activación de células T utilizando análisis FACS, y experimentos de determinación de isoptipos.

Las FIGURAS 3B y 3C son tablas que reducen las afinidades de unión (valores Kd) de clones hibridoma seleccionados.

La FIGURA 4A muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena ligera de los anticuerpos anti-CD3. Las secuencias HVR están delimitadas para las casillas designadas para cada anticuerpo.

La FIGURA 4B muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena ligera de los anticuerpos anti-CD3.

La FIGURA 4C muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena pesada de los anticuerpos anti-CD3.

La FIGURA 5A muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena ligera de los anticuerpos anti-CD3.

La FIGURA 5B muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena pesada de los anticuerpos anti-CD3.

La FIGURA 6A muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena ligera de los anticuerpos anti-CD3 21A9 y Rab17.

La FIGURA 6B muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena pesada de los anticuerpos anti-CD3 21A9 y Rab17.

La FIGURA 7 es una alineación de secuencias de dominios

variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 que muestran la secuencia de consenso, 40G5c, derivada de los anticuerpos clónicos relacionados.

La FIGURA 8A es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 13A3 y una variante humanizada (hu13A3).

La FIGURA 8B es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 30A1 y una variante humanizada (hu30A1).

La FIGURA 8C es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 41D9a y una variante humanizada (hu41D9a).

La FIGURA 8D es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 SP34 y una variante

humanizada (huSP34).

La FIGURA 8E es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 38E4 y una variante humanizada (hu38E4).

La FIGURA 8F es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 40G5 y una variante humanizada (hu40G5).

La FIGURA 9A es una tabla que resume las variantes humanizadas seleccionadas del anticuerpo anti-CD3 13A3 y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 9B es una tabla que resume las variantes humanizadas seleccionadas del anticuerpo anti-CD3 30A1 y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 9C es una tabla que resume las variantes humanizadas seleccionadas del anticuerpo anti-CD3 41D9a y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 9D es una tabla que resume las variantes humanizadas

del anticuerpo anti-CD3 SP34 y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 9E es una tabla que resume las variantes humanizadas seleccionadas del anticuerpo anti-CD3 38E4 y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 9F es una tabla que resume las variantes humanizadas seleccionadas del anticuerpo anti-CD3 40G5c y sus afinidades de unión, determinadas mediante el uso de CD3ε comercial (Creative Biomart, Shirley, NY; N.° de catálogo CD3E-2194H).

La FIGURA 10 es una tabla que resume la afinidad de unión de los anticuerpos anti-CD3 humanizados para varios antígenos CD3ε.

La FIGURA 11 es una tabla que resume la afinidad de los anticuerpos anti-CD3 humanizados 38E4v1 a 38E4v9 y 40G5C, según mediciones Biacore con CD3εγ humano en chip y anticuerpos anti-CD3 en flujo continuo.

La FIGURA 12A es una tabla que resume las afinidades de unión relativas para mutaciones de alanina, serina, treonina o glutamato de los anticuerpos anti-CD3 38E4v1humanizados con una sola mutación en HVR-L3 o en HV3-H3, en comparación con 38E4v1 utilizando análisis kinético Biacore de siglo único o el convencional de ciclo múltiple.

La FIGURA 12B muestra las secuencias de aminoácidos HVR-L3 (parte superior) y HVR-H3 (parte inferior) del anticuerpo anti-CD3 humanizado 38E4v1.

La FIGURA 13A consiste en una serie de gráficos que muestran la unión relativa del anticuerpo anti-CD3 señalado con las variantes de alanina de $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc.

La FIGURA 13B es un gráfico que muestra la fracción relativa de mutantes fagémidos por barrido de alanina unidos a anticuerpos anti-CD3 38E4.v1, 40G5c y SP34.v52, en comparación con la unión de fago CD3εγ de tipo salvaje.

La FIGURA 13C consiste en una serie de gráficos que muestran la relativa afinidad de los anticuerpos anti-CD3 38E4.v1, 40G5c y SP34.v52 con mutantes fagémidos por barrido de alanina CD3εγ seleccionados como función de la concentración de fago.

La FIGURA 13D consiste en una serie de tablas que muestran las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-CD3 SP34.v52 y 38E4v1 con mutantes CD3εγ por barrido de alanina, según las mediciones Biacore. NB = Unión no detectable.

La FIGURA 14A muestra la secuencia del polipéptido CD3ε 16mero utilizado en pruebas de cocristalización con 38E4.v1 Fab.

Las FIGURAS 14B A 14F consisten en una serie de representaciones de la estructura cristalina que muestran diferentes panoramas respecto del complejo péptido hu38E4.v1 Fab/CD3ε.

La FIGURA 14G es una alineación de secuencias de dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 hu40G5c y hu38E4.v1, con residuos de cada anticuerpo que son importantes para unir CD3 (residuos de contacto) en la alineación. Dichos residuos se encuentran dentro de 5 Å del péptido CD3, conforme se determinó por medio de análisis cristalográficos. Δ denota posiciones de vernier (como referencia consultar, p. ej. Foote and Winter. *JMB*. 224: 487, 1992); * denota intracciones FW-HVR (como referencia consultar, p. ej., Padlan et al. *Mol. Immunol*. 31: 169, 1994); * denota intracciones VH-VL (como referencia consultar, p. ej., Padlan et al. *Mol. Immunol*. 31: 169, 1994).

La FIGURA 14H es una representación de la estructura de cristal del polipéptido CD3ε unido por hu38E4.v1 Fab. Todos los residuos de contacto antígenos se muestran en amarillo. Todos los residuos de contacto son iguales entre hu38E4.v1 y hu40G5, excepto que G96 (marcado en naranja) es S96 en hu40G5.

Las FIGURAS 14I y 14J son representaciones de diagramas de Richardson de la estructura de cristal de hu38E4.v1 Fab y SP34v52 Fab, respectivamente, en la misma orientación, superpuestas con la región VL con un RMS = 2,24.

La FIGURA 14K es un modelo de relleno que representa el hu38E4.v1 Fab complejado con el péptido CD3ε N-terminal unido

en la grieta entre las cadenas pesadas (cian) y ligeras (violeta).

La FIGURA 14L es un modelo de relleno que representa el SP34v52 con el péptido CD3ε N-terminal, superpuesto en la misma orientación que en el complejo CD3ε/hu38E4.v1 Fab descripto en la Figura 14K. Los residuos R50 Y R52 (en naranja) de HVR-H2 de SP34v52 Fab son importantes para la unión de CD3. Los choques claros del péptido CD3 con SP34v52 Fab se indican mediante flechas.

La FIGURA 14M es una representación de la estructura de cristal de hu38E4.v1 complejado con el péptido N-terminal de CD3εγ e ilustra las principales interacciones intermoleculares que intervienen en el primer residuo piroglutamina y el sexto residuo (E6) en CD3εγ. Las potenciales uniones de hidrógeno se muestran como líneas discontinuas.

La FIGURA 14N es un modelo de relleno que representa el hu38E4.v1 Fab complejado con el péptido CD3εγ N-terminal unido en la grieta entre las cadenas pesadas (cian) y ligeras (violeta). El quinto residuo (E5), como se ilustra, apunta al lado contrario del sitio interactivo que contiene el secto residuo (E6) del complejo péptido CD3εγ N-terminal y Fab.

La FIGURA 15 describe una generalización esquemática de la formación del anticuerpo TDB. El TDB particular que se describe se muestra como un TDB en toda su extensión en formato botón en

ojal, que puede tener una mutación por glicosilación si es producido por una célula eucariota (p. ej. una célula CHO). En un formato alternativo, es posible que el botón esté presente en el brazo anti-CD3, y es posible que el ojal esté presente en el brazo del antígeno anti-tumoral. También es posible que este formato posea una mutación por glicosilación, si se produjera por una célula eucariota (p. ej. una célula CHO).

La FIGURA 16 consta de gráficos que muestran los resultados FACS de ensayos de unión *in vitro* de distintos TDBs CD3/CD20 con diferentes combinaciones de brazos anti-CD3 de series UCHT1 y brazos anti-CD20 de series 2H7. A la izquierda, unión de línea celular Bjab (unión CD20). A la derecha, unión con células Jurkat (unión CD3).

La FIGURA 17 consta de un conjunto de tablas que resumen las afinidades de unión monovalentes (parte superior) y bivalentes como valores Kd para varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones brazos anti-CD3 de series UCHT1 y brazos anti-CD20 de series 2H7.

La FIGURA 18 consta de un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Jurkat *in vitro* (unión CD3) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 19 consta de un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Jurkat *in vitro* (unión

CD3) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 20 consta de un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Bjab *in vitro* (unión CD20) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

Las FIGURAS 21A y 21B constan de gráficos que muestran los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Jurkat *in vitro* (unión CD3) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 21C es una tabla que resume la CE50 (µg/ml) para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 21A y 21B.

Las FIGURAS 22A y 22B constan de gráficos que muestran los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Bjab *in vitro* (unión CD20) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 23 consta de un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de FACS de unión de células Jurkat *in vitro* (unión CD3) de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 24 es una tabla que resume las afinidades de unión de varios TDBs y Fabs CD3/CD20, según las mediciones realizadas

mediante análisis Biacore con CD3εγ humano en chip y TDB o Fab CD3/CD20 en flujo constante.

La FIGURA 25A es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie 2H7) con 20.000 células Bjab y células hu CD8+ T purificadas 5 veces.

La FIGURA 25B es un gráfico que muestra el porcentaje de destrucción de Bjab relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie 2H7) con 20.000 células Bjab y células hu CD8+ T purificadas 5 veces, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 26A es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie 2H7) con 200.000 células PBMC humanas por pozo.

La FIGURA 26B es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie 2H7) con 200.000 células PBMC humanas por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 27A es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de

superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie UCHT1) con 20.000 células Bjab y células hu CD8+ T purificadas 5 veces.

La FIGURA 27B es un gráfico que muestra el porcentaje de destrucción de Bjab relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie UCHT1) con 20.000 células Bjab y células hu CD8+ T purificadas 5 veces, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 28A es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie UCHT1) con 200.000 células PBMC humanas por pozo.

La FIGURA 28B es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de TDBs CD3/CD20 específicos (serie UCHT1) con 200.000 células PBMC humanas por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 29A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del

análisis FACS.

La FIGURA 29B es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2h7V16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 30A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #4) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 30B es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #4) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 31A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin

tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 31B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC de macaco (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 32A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC de macaco (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 32B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células

PBMC de macaco (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 33A es un gráfico que muestra el porcentaje de destrucción de Bjab relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC de macaco por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 33B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC de macaco por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 34A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 34B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de

superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 35A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 35B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #3) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 36A es un gráfico que muestra el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas

(aisladas del Donante #4) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 36B es un gráfico que muestra el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #4) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

Las FIGURAS 37A y 37B son gráficos que muestran el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 37C es una tabla que resume la activación CE50 (ng/ml) de células CD8+ T para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 37A y 37B.

Las FIGURAS 38A y 38B son gráficos que muestran el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas

(aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 38C es una tabla que resume la eliminación CE50 (ng/ml) de células B endógenas para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 38A y 38B.

Las FIGURAS 39A y 39B son gráficos que muestran el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 48 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 39C es una tabla que resume la activación CE50 (ng/ml) de células CD8+ T para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 39A y 39B.

Las FIGURAS 40A y 40B son gráficos que muestran el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 48 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 40C es una tabla que resume la eliminación CE50 (ng/ml) de células B endógenas para cada TDB CD3/CD20 probado

en las Figuras 40A y 40B.

Las FIGURAS 41A y 41B son gráficos que muestran el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 41C es una tabla que resume la activación CE50 (ng/ml) de células CD8+ T para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 41A y 41B.

Las FIGURAS 42A y 42B son gráficos que muestran el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 24 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 42C es una tabla que resume la eliminación CE50 (ng/ml) de células B endógenas para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 42A y 42B.

Las FIGURAS 43A y 43B son gráficos que muestran el porcentaje de activación de células T, según las mediciones de expresión de superficie de CD69 y CD25, luego de 48 horas de incubación

de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 43C es una tabla que resume la activación CE50 (ng/ml) de células CD8+ T para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 43A y 43B.

Las FIGURAS 44A y 44B son gráficos que muestran el porcentaje de eliminación de células B endógenas relativo al control sin tratamiento TDB, luego de 48 horas de incubación de varios TDBs CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16, con 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 44C es una tabla que resume la eliminación CE50 (ng/ml) de células B endógenas para cada TDB CD3/CD20 probado en las Figuras 44A y 44B.

La FIGURA 45A es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 72H6, no presentan potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de destrucción de Bjab.

Las FIGURA 45B y 45C son gráficos que muestran que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 72H6, no presentan potencia *in*

vitro, conforme a los ensayos de eliminación de células B endógenas (B) y a los ensayos de activación de células T (C).

La FIGURA 46A es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 13A3, no presentan baja potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de destrucción de Bjab.

La FIGURA 46B es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 30A1, presentan baja potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de destrucción de Bjab.

La FIGURA 46C es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 41D9a, presentan baja potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de destrucción de Bjab. Se muestran los valores de destrucción CE50 (ng/ml) de Bjab para cada TDB CD3/CD20 probado.

La FIGURA 46D es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 41D9a, presentan baja potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de eliminación de células B endógenas. Se muestran los valores de eliminación CE50 (ng/ml) de células B endógenas para cada TDB CD3/CD20 probado.

La FIGURA 46E es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo uno que tiene un brazo anti-CD20 de

2H7v16 y un brazo anti-CD3 de 41D9a, presentan baja potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de activación de células T.

La FIGURA 47A es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo aquellos que tienen un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de UCHT1v9, 21A9 y 40G5c, presentan gran potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de eliminación de células B endógenas que utilizan 200.000 células PBMC (aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 47B es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo aquellos que tienen un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de UCHT1v9, 21A9 y 40G5c, presentan gran potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de activación de células T que utilizan 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #1) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 48A es un gráfico que muestra que ciertos TDB CD3/CD20, como por ejemplo aquellos que tienen un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de UCHT1v9, 21A9 y 40G5c, presentan gran potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de eliminación de células B endógenas que utilizan 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 48B es un gráfico que muestra que ciertos TDB

CD3/CD20, como por ejemplo aquellos que tienen un brazo anti-CD20 de 2H7v16 y un brazo anti-CD3 de UCHT1v9, 21A9 y 40G5c, presentan gran potencia *in vitro*, conforme a los ensayos de activación de células T que utilizan 200.000 células PBMC humanas (aisladas del Donante #2) por pozo, según las mediciones del análisis FACS.

La FIGURA 49 es una tabla que resume las potencias *in vitro* para distintos TDB CD3/CD20 con distintas combinaciones de brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16.

La FIGURA 50 muestra los dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD20 2H7.v16.

La FIGURA 51 muestra los dominios variables de cadena ligera (parte superior) y dominios variables de cadena pesada (parte inferior) de secuencias de aminoácidos de anticuerpos anti-CD3 hu40G5c.

Las IMÁGENES 52A y 52B muestran que los TDB CD3/CD20 (40G5c/2H7v16) purificados no tienen una formación perceptible de agregados según lo determinado por la cromatografía de exclusión de tamaños (SEC) (A) y ninguna formación de homodímeros perceptibles (es decir, formación de anticuerpos CD3/CD3 o CD20/CD20) según lo evaluado por la espectometría de masas.

La FIGURA 53A es un gráfico que muestra la farmacocinética de las concentraciones séricas de los TDB CD3/CD20 en dosis variables en ratas Sprague Dawley (SD) a través del tiempo (en días), según la evaluación de farmacocinética genérica de inmunoglobulina (GRIP) o un ensayo específico.

LA FIGURA 53B es una tabla que resume los valores del margen cuantificado (ml/día/kg) de los anticuerpos TDB CD3/CD20 probados en cada dosis probada en la Figura 53A.

La FIGURA 54A es un gráfico que muestra que la sección F $(ab')_2$ de TDB CD20 retuvo la misma potencia que el TDB CD20 IgG de longitud completa en la destrucción de células B (muerte Bjab) *in vitro*. 20.000 células Bjab y 200.000 PBMC aislados de donantes sanos fueron incubados con varias concentraciones de TDB CD20 de longitud completa o TDB CD20 F (ab')2 durante 24 horas.

La FIGURA 54B es un gráfico que muestra que la actividad de la destrucción celular B de TDB CD20 es dependiente de células T, dado que no se detectó una matanza de células B con PBMC agotados de células T CD3+. 20.000 células Bjab y 200.000 PBMC aislados de donantes sanos o 200.000 PBMC agotados de células T CD3+ fueron incubadas con varias concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas.

LA FIGURA 54C es un gráfico que muestra que la destrucción de células B comparable se puede lograr ya sea con células T CD4+

o CD8+ como efectores. 20.000 células Bjab y 100.000 células T CD8+ purificadas o células T CD4+ se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La destrucción celular y la activación de células marcadas como T CD69+CD25+ se midieron y calcularon como se describe a continuación.

La FIGURA 54D es un gráfico que muestra que TDB CD20 es capaz de activar células T CD4+ y CD8+. 20.000 células Bjab y 100.000 células T CD8+ purificadas o células T CD4+ se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La destrucción celular y la activación de células marcadas como T CD69+CD25+ se midieron y calcularon como se describe a continuación.

La FIGURA 54E es un gráfico que muestra que la sobrerregulación de granzima es más frecuente dentro de las células T CD8+ tras la adición de TDB CD20. 20.000 células Bjab y 100.000 células T CD8+ purificadas o células T CD4+ se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La inducción de la granzima B también se detectó por medio de FACS.

La FIGURA 54F es un gráfico que muestra que un mayor nivel de liberación de perforina está asociado con las células T CD8+ tras la adición de TDB CD20. 20.000 células Bjab y 100.000 células T CD8+ purificadas o células T CD4+ se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La concentración de perforina en los medios se midió con ELISA.

La FIGURA 55 es una serie de gráficos de citometría de flujo que muestran que las células T activadas son capaces de proliferar en la presencia de células TDB CD20 y Bjab.

La FIGURA 56A es una serie de gráficos que muestran las curvas de destrucción de células B con respuesta a dosis de líneas celulares de tumores/linfomas 8 B (izquierda) y los niveles de expresión de CD20 para líneas de células B dadas con un control de isotipo en gris, medido por FACS. Las células B se cultivaron en medios RPMI 1640 suplementados con FBS al 10 %. Para el ensayo de destrucción, 20.000 células B se incubaron con 200.000 PBMC aisladas de donantes saludables con varias concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas.

La FIGURA 56B es un gráfico que muestra una amplia gama en la expresión media de CD20 en las líneas celulares 8 B probadas en la Figura 56A. Las células T CD4+ o T CD8+ purificadas a partir de sangre entera de donantes sanos y etiquetadas con CFSE se incubaron solas y únicamente con Bjab, con TDB CD20 solamente o con Bjab y TDB CD20 durante 24 horas primero y, a continuación, se lavaron las células y se pusieron en medios frescos durante otras 48 horas. La intensidad CFSE de las células T se detectó por FACS, al mostrar la proliferación de las células T sólo en presencia de Bjab y TDB CD20.

La FIGURA 56C es un conjunto de gráficos que muestran que TDB CD20 es potente en destruir todas las 8 líneas de una manera

que depende de la dosis, con valores de EC50 de la destrucción de células B (ng/ml) (superior) y el porcentaje de destrucción de células B (parte inferior) representada como una función de la expresión de CD20 sobre la célula diana B.

La FIGURA 56D es un gráfico que muestra que TDB dirigidas a 5 antígenos de células B diferentes son comparables en la mediación de la destrucción de células T de las células Bjab. Las células B se cultivaron en medios RPMI 1640 suplementados con FBS al 10 %. Para el ensayo de destrucción, se incubaron 20.000 células con 100.000 células T CD8+ purificadas a partir de un donante sano con TDB CD20 (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9) o una TDB orientada a un antígeno diferente de células B (es decir, TDB B-E, cada una dirigida a un antígeno de células B diferente) en una concentración de 1000 ng/ml durante 24 horas.

La FIGURA 56E es un gráfico que muestra la extensión de destrucción de células B para líneas de células tumorales de leucemia/linfomas 10 B. Las células B se cultivaron en medios RPMI 1640 suplementados con FBS al 10 %. Para el ensayo de destrucción, se incubaron 20.000 células B con 100.000 células T CD8+ purificadas de un donante sano con TDB CD20 de 1000 ng/ml (2H7v16/UCHT1v9) durante 24 horas.

La FIGURA 56F es un gráfico que muestra las curvas de destrucción de respuesta a la dosis para 8 donantes aleatorios.

La FIGURA 56G es un gráfico del resumen del trazado para EC50

(izquierda) y el alcance de la destrucción de células B (derecha) con anticuerpos de 1000 ng/ml en un ensayo de 24 horas para 30 donantes.

La FIGURA 56H es un conjunto de gráficos que muestran que el grado de destrucción de células B en 24 horas por TDB CD20 es muy comparable o mayor que la destrucción de células B por scFv CD19. Para la eliminación de células B autólogas, 200.000 PBMC aisladas de donantes sanos fueron incubadas durante 24 horas con TDB CD20 en la concentración indicada. La muerte celular notificada se calculó como se describe a continuación.

La FIGURA 56I es un conjunto de gráficos que muestran que el grado de destrucción de células B en 24 horas por TDB CD20 es muy comparable o mayor que la destrucción de células B por CD19-TDB o CD22-TDB (panel superior) o CD79a o CD79b (panel inferior). Para la destrucción de células B autólogas, 200.000 PBMC aisladas de donantes sanos fueron incubadas con 40.000 células BJAB durante 24 horas con TDB CD20, CD19, CD22, CD79a o CD 79b en la concentración indicada. La muerte celular notificada se calculó como se describe a continuación.

La FIGURA 57A es una serie de gráficos que muestran los valores relativos de expresión para CD3ε humano detectado en células T CD4+ (panel izquierdo) y células T CD8+ (panel central); y CD20 humano en células B CD19+ (panel derecho) detectado en un ratón (mu) o PBMC humanos (hu) medido por FACS. Los PBMC de ratones

se obtuvieron de la sangre de ratones transgénicos dobles huCD3/huCD20; se obtuvieron PBMC humanos a partir de sangre de donantes sanos.

La FIGURA 57B es un gráfico que muestra que TDB CD20 no puede captar células T murinas para disminuir las células B sin expresión de CD3 humano en ratones transgénicos con CD20 humano. Los ratones transgénicos huCD20 o ratones transgénicos dobles huCD20/CD3 se trataron una vez por vía intravenosa con anticuerpos como se indica (10 mg/kg para rituximab, 0,5 mg/kg para TDB CD20 y TDB HER2). Se recogieron bazos de ratón en D7 (7 días después del tratamiento con anticuerpos). El anticuerpo rituximab CD20 antihumano se utilizó como un control positivo. TDB CD3/HER2 se utiliza como un control de isotipo negativo.

La FIGURA 57C es un gráfico que muestra que TDB CD20 no puede captar células T murinas que expresan huCD3 en ratones transgénicos doble con CD3/CD20 humanos para disminuir potencialmente las células B con expresión de huCD20. Los ratones transgénicos CD20 o ratones transgénicos dobles huCD20/huCD20 se trataron una vez por vía intravenosa con anticuerpos como se indica (10 mg/kg para rituximab, 0,5 mg/kg para TDB CD3 y TDB HER2). Se recogieron bazos de ratón en D7 (7 días después del tratamiento con anticuerpos). TDB CD3/HER2 se utiliza como un control de isotipo negativo.

La FIGURA 58A es una serie de gráficos de un estudio de curso

temporal que muestran que el tratamiento con TDB CD20 resultó en la disminución sostenida de células B hasta D15 (15 días después de la dosificación). Se trataron una vez ratones transgénicos dobles huCD20/huCD3 por vía intravenosa con varias dosis de TDB CD20. Se recolectó sangre de ratón (D1, D8 y D15).

La FIGURA 58B es un gráfico que muestra que la disminución de células B en el bazo de ratón casi completa sólo se logró en D7 después de una sola dosis de 0,5 mg/kg, mientras que una dosis más baja de 0,05 mg/kg sólo dio lugar a la disminución parcial de células B del bazo. Los ratones doble transgénicos huCD20/CD3 fueron tratados una vez por vía intravenosa con diversas dosis de TDB CD20. Se recolectaron bazos (D7).

La FIGURA 58C es un gráfico que muestra que la disminución de células B robusta en D7 se observa en la circulación de los ratones transgénicos dobles huCD3/huCD20 tratados con TDB CD20. Los ratones doble transgénicos huCD20/huCD3 se trataron una vez por vía intravenosa con 0,5 mg/kg de TDB CD20. Se recolectó sangre en D0-5 min. (5 minutos después del tratamiento), D0-2h, D0-8h, D1, D2, D3, y D7. Las células B que expresan huCD20 se midieron con FACS.

La FIGURA 58D es una serie de gráficos que muestran la activación de células T en los ratones doble transgénicos huCD3/huCD20 tratados con un TDB CD20. Los ratones doble transgénicos huCD3/huCD20 tratados exhibieron hasta un aumento

del 80 % en CD3ε humano que expresa el recuento de células T CD8+ a las 2 horas de posteriores al tratamiento con TDB CD20, lo que regresó a nivel básico de D2 y D7 (panel superior). Del mismo modo, CD3ε humano que expresa las células T CD4+ se incrementó en un 80 % 2 horas después del tratamiento con TDB CD20 y posteriormente regresó al nivel base de D2. Los ratones doble transgénicos huCD3/huCD20 se trataron una vez por vía intravenosa con 0,5 mg/kg de TDB CD20. Se recolectó sangre en D0-5 min. (5 minutos después del tratamiento), D0-2h, D0-8h, D1, D2, D3, y D7. Las células T CD4+ y CD8+ que expresan CD3ε se midieron con FACS.

La FIGURA 59A es una serie de gráficos de citometría de flujo que muestran que TDB CD20 reduce las células B de la zona marginal (MZB) tan eficientemente como las células B foliculares (FOB) después de la administración de TDB a los ratones doble transgénicos huCD3/huCD20. Dos animales doble transgénicos (paneles de la izquierda y derecha, respectivamente) se trataron con vehículos (paneles superiores) o una dosis intravenosa única de TDB de 0,5 mg/kg (paneles inferiores). Se recolectaron vasos de ratones en D7 y se analizaron con FACS.

La FIGURA 59B-59E es una serie de gráficos que muestran que TDB CD20 reduce células B de la zona marginal (MZB) (B) de forma tan eficiente como las células B foliculares (FOB) (C) después

de una dosis intravenosa única de TDB de 0,5 mg/kg, junto con la activación de las células T CD8+ (D) y la proliferación de las células T CD8+ (E) en el bazo en los momentos indicados. Se recolectaron bazos de ratones en D1, D2, D3, D5, D7 y D14.

La FIGURA 60A es un gráfico que muestra que los ratones humanizados NSG tratados con 3 dosis semanales de TDB CD20 en 0,5 m/kg (ajuste de dosis repetidas) exhibieron niveles escasos de células B en la sangre en D7, con células B casi no detectadas en D21. Los ratones humanizados NSG se trataron con 3 dosis semanales de TDB CD20 de 0,5 mg/kg por vía intravenosa. Se recolectó sangre en D-5 (5 días antes del tratamiento), D7, D14 y D21. Los recuentos de células B murinas en sangre se midieron con FACS.

La FIGURA 60B es un gráfico que muestra que la disminución robusta de células B en D21 se observó en el bazo de ratones humanizados NSG tratados con TDB CD20. Los ratones humanizados NSG se trataron con 3 dosis semanales de 0,5 mg/kg de TDB CD20 por vía intravenosa. Se recolectaron bazos en D21. Los recuentos de células B murinas en el bazo se midieron con FACS.

La FIGURA 60C es una serie de gráficos de citometría de flujo que muestran que las células T huCD8 + proliferan y que las células B huCD19+ disminuyen 7 días después del tratamiento (D7) de ratones humanizados NSG con TDB CD20. Los ratones humanizados NSG se trataron con vehículos o TDB CD20 de

0,5mg/kg (2H7v16/UCHT1v9). Los bazos de control y los ratones humanizados NSG tratados con TDB CD20 se recogieron en D7. Las células B que expresan huCD19 y células T que expresan huCD19 y huCD8 se midieron con FACS.

La FIGURA 60D es un gráfico que muestra que los ratones humanizados NSG tratados con 3 dosis semanales de TDB CD20 en 0,5 mg/kg (ajuste de dosis repetida) mostraron un aumento de hasta 10 veces el recuento de células T CD8+ en D7, que regresó al nivel básico o inferior en D14 y D21. Los ratones humanizados NSG se trataron con 3 dosis semanales de 0,5 mg/kg de TDB CD20 por vía intravenosa. Se recolectó sangre en D-5 (5 días antes del tratamiento), D7, D14 y D21. Los recuentos de células T murinas CD8+ en sangre y la activación de células T se midieron con FACS.

La FIGURA 60E es una serie de gráficos de citometría de flujo que muestra los niveles basales de células B huCD20+ (paneles centrales) y células T huCD8+ y huCD4+ (paneles de la derecha) de 2 ratones humanizados NSG, según se mide con FACS.

La FIGURA 60F es una serie de gráficos que muestran los niveles de expresión en la superficie celular de huCD3ε y la expresión de CD20 en las células B CD19+ (izquierda), las células T CD8+ (centro) y las células T CD4+ (derecha) detectadas por FACS. La FIGURA 61A es un gráfico que muestra que TDB CD20 es potente en la eliminación de las células B de la CLL con células T

autólogas. Se incubaron 200.000 PBMC con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 48 horas en medios RPMI suplementados con FBS al 10 %.

Figura 61B es un gráfico que muestra que TDB CD20 es potente en la inducción de la activación de células T autólogas en presencia de las células B de CLL. Se incubaron 200.000 PBMC con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 48 horas en medios RPMI suplementados con FBS al 10 %.

La FIGURA 61C es un conjunto de gráficos que muestran que el recuento de células T es altamente correlativo con la destrucción de células B de CLL *ex vivo*. Se incubaron 200.000 PBMC con TDB CD20 de 1000 ng/ml durante 48 horas, ya sea solos o con células T CD8+ agregadas purificadas de donantes sanos. El porcentaje de células B CD19+CD5+ y células T CD8+ en los PBMC de LLC son de 90/0,55 para la muestra A1645, 76/3,5 para A1957, 87/0,63 para A1978, 69/1,3 para A1980. La destrucción celular, la inducción de granzima B y la activación de células T se midieron con FACS como se describe a continuación.

La FIGURA 62A es un conjunto de gráficos que muestran que la activación de células T (izquierda) después de posologías de TDB CD20 de 0,1 mg/kg o 0,5 mg/kg a los ratones NSG con células de leucemia de CLL injertadas correlacionadas con la disminución notable de células B de CLL injertadas (derecha).

La FIGURA 62B es un conjunto de imágenes de inmunohistoquímica

de secciones del bazo de ratones NSG con células de leucemia de CLL injertadas que muestra que pueden detectarse pocas células B después del tratamiento con TDB CD20. Se injertaron células B y células T en ratones NSG como se describe a continuación. Los ratones se trataron una vez por vía intravenosa con TDB HER2 y rituximab en 0,5 mg/kg, TDB CD20 en 0,1 y 0,5 mg/kg y los bazos se recogieron para el análisis con FACS 14 días después del tratamiento.

La FIGURA 63 es un gráfico que muestra el volumen del tumor adaptado con el paso del tiempo de tumores injertados de Bjab de ratones SCID para el Grupo 1 (vehículo: 20 mM de histidina/acetato a pH 5,5, 240 mM de sacarosa, Tween 20 al 0,02 %); Grupo 2 (TDB CD20: 2H7v114/UCHT1.v9; 0,5 mg/kg); Grupo 3 (vehículo: 20 mM de histidina/acetato a pH 5,5, 240 mM de sacarosa, Tween 20 al 0,02 %, PBMC); y Grupo 4 (TDB CD20: CD20 2H7v114/CD3 UCHT1.v9; 0,5 mg/kg, PBMC). Las células efectoras derivaban del PBMC de un donante humano sano. Los ratones se trataron una vez por semana durante dos semanas.

La FIGURA 64A es un gráfico que muestra el nivel relativo de expresión de CD20 en células BJAB, NALM-6, SC-1 y OCI-LY 19. Se injertaron células B y células T en ratones NSG como se describe a continuación. Los ratones se trataron una vez por vía intravenosa con TDB HER2 y rituximab en 0,5 mg/kg, TDB CD20 en 0,1 y 0,5 mg/kg y los bazos se recogieron para el análisis

con IHC 14 días después del tratamiento.

La FIGURA 64B es un gráfico que muestra que rituximab y TDB CD20 son comparables en su eficacia para destruir células BJAB *in vitro*, que expresan un alto nivel de CD20 en su superficie celular. Se agotaron las células B en los PBMC aislados de donantes sanos y se utilizaron como células efectoras en el ensayo de destrucción celular in vitro. 20.000 células B y 200.000 células efectoras se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La expresión TDB CD20 se detectó con FACS.

La FIGURA 64C es un gráfico que muestra que TDB CD20, pero no rituximab, es capaz de destruir las células NALM-6, SC-1 y OCI-LY 19 que tienen niveles relativamente bajos de CD20 en su superficie celular. Se agotaron las células B en los PBMC aislados de donantes sanos y se utilizaron como células efectoras en el ensayo de destrucción celular in vitro. 20.000 células B y 200.000 células efectoras se incubaron con diversas concentraciones de TDB CD20 durante 24 horas. La expresión TDB CD20 se detectó con FACS.

La FIGURA 64D es un gráfico que muestra los niveles de expresión de la superficie de las células B del antígeno CD20 desbloqueado como una función de la concentración de Rituximab-DANA, según se mide con FACS. Los ratones CD20/CD3 doble transgénicos se trataron con una dosis única de vehículo o

Rituximab-DANA (10mg/kg). Los bazos se cultivaron 5 días después del tratamiento.

Las FIGURAS 65A y 65B son gráficos que muestran que TDB CD20 está activo en la eliminación de células B *in vitro* en presencia de altos niveles de rituximab (A) o dexametasona (B). Los 200.000 PBMC aislados de donantes sanos se incubaron primero con rituximab-DANA en la concentración indicada durante 1 hora y luego se añadió TDB CD20 y se incubó durante 24 horas. Para el ensayo con dexametasona, las células se trataron previamente con 1μM de dexametasona durante la noche antes de añadir TDB CD20. La destrucción celular notificada se calculó como se describe a continuación.

La FIGURA 66 es un conjunto de gráficos que muestran que TDB CD20 está activo en células B en agotamiento en la sangre (izquierda) y el bazo (derecha) en ratones pretratados con rituximab-DANA. Para el tratamiento con un agente único, los ratones doble transgénicos huCD20/CD3 se trataron una vez por vía intravenosa con la dosis indicada; para el tratamiento de combinación, los ratones se trataron primero por vía intravenosa con rituximab-DANA y se inyectó TDB CD20 por vía intravenosa 30 minutos más tarde. Se recolectó sangre en D-7, D0-2h (2 horas después del tratamiento con TDB) y D7; se recogieron los bazos en D7. Los recuentos de células B se midieron con FACS como se describe a continuación.

La FIGURA 67A es un conjunto de gráficos que muestran el recuento de células B (izquierda), células T CD4+ (medio) y células T CD8+ (derecha) en muestras de sangre de 3 monos cynomolgus antes y 7 días después del tratamiento con una sola dosis intravenosa de TDB CD20 de 1 mg/kg. Se trataron tres monos cynomolgus una vez por vía intravenosa con TDB CD20 de 1mg/kg. La sangre se recogió en D-7 (7 días antes de la dosis), D0-4hr (4 horas después de la dosis) y D7.

La FIGURA 67B es un conjunto de gráficos que muestran las células B, células T CD4+ y los niveles de células T CD8+ en el bazo (izquierda), los ganglios linfáticos mandibulares (medio) y los ganglios linfáticos mesentéricos (derecha) de 3 monos cynomolgus 7 días después del tratamiento con una sola dosis intravenosa de TDB CD20 de 1 mg/kg. Se trataron tres monos cynomolgus una vez por vía intravenosa con TDB CD20 de 1mg/kg. La sangre se recogió en D-7 (7 días antes de la dosis), D0-4hr (4 horas después de la dosis) y D7.

La FIGURA 67C es un conjunto de gráficos que muestran las células B, células T CD4+ y los niveles de células T CD8+ en el bazo (izquierda), los ganglios linfáticos mandibulares (medio) y los ganglios linfáticos mesentéricos (derecha) de 3 monos cynomolgus antes del tratamiento con una sola dosis intravenosa de TDB CD20 de 1 mg/kg. Se trataron tres monos cynomolgus una vez por vía intravenosa con TDB CD20 de 1mg/kg. La sangre se

recogió en D-7 (7 días antes de la dosis), D0-4hr (4 horas después de la dosis) y D7.

La FIGURA 67D es un conjunto de gráficos que muestran los niveles basales de las células B y las células T CD4+ y CD8+ como un porcentaje de linfocitos totales detectados en el bazo (izquierda) y los ganglios linfáticos mandibulares (derecha) en animales tratados con control de vehículo.

La FIGURA 68A es un conjunto de gráficos que muestran la concentración sérica de TDB CD20 a partir de muestras de sangre y de suero recogidas de cuatro monos cynomolgus que se trataron 4 veces por semana con TDB CD20 de 1mg/kg por vía intravenosa.

La FIGURA 68B es un conjunto de gráficos que muestran la concentración de TDB CD20 a partir de muestras de suero tomadas de animales descritos en las Figuras 65 y 66A. Se graficó el s.d. ± medio.

La FIGURA 69A es un histograma que muestra la expresión de la expresión de PD-L1 en células A20-huCD20 de ratones singénicos A20-huCD20 Balb/C, según lo evaluado por una citometría de flujo.

La FIGURA 69B es un gráfico que muestra el volumen del tumor en relación con el tiempo para el Grupo 1 (vehículo); Grupo 2 (TDB CD20 a 0,5 mg/kg); Grupo 3 (anticuerpo anti-PD-L1 en 10 mg/kg); y el Grupo 4 (TDB CD20 en 0,5 mg/kg + anticuerpo anti-PD-L1).

La FIGURA 70 es un gráfico que muestra las curvas de unión para

cada una de las tres TBD FcRH5 evaluadas para la unión *in vitro* a células T que CD8+ con expresión CD3.

La FIGURA 71A es un gráfico que muestra el porcentaje de la destrucción de células diana MOLP-2 como una función de la concentración de TDB FcRH5 con células T CD8+ purificadas a partir de PBMC humanos desde el Donante N. ° 1.

La FIGURA 71B es un gráfico que muestra el porcentaje de la destrucción de células diana MOLP-2 como una función de la concentración de TDB FcRH5 con células T CD8+ purificadas a partir de PBMC humanos desde el Donante N. ° 2.

La FIGURA 72A es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD69+T como función de concentración TDB de FcRH5, como se evalúa con un análisis FACS. Las células eran MOLP-2, y las células CD8+T se purificaron del Donante N. ° 1.

La FIGURA 72B es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD107a+T como función de concentración TDB de FcRH5, como se evalúa con un análisis FACS. Las células eran MOLP-2, y las células CD8+T se purificaron del Donante N. ° 1.

La FIGURA 72C es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD69+T como función de concentración TDB de FcRH5, como se evalúa con un análisis FACS. Las células eran MOLP-2, y las células CD8+T se purificaron del Donante N. ° 2.

La FIGURA 72D es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD107a+T como una función de concentración TDB de

FcRH5, como se evalúa con una análisis FACS. Las células diana eran MOLP-2, y las células CD8+T se purificaron del Donante n.° 2.

La FIGURA 73 es un grupo de gráficos que muestran las curvas de unión para cada uno de los tres TDB de HER2 que se analizaron para la unión *in vitro* con células SKBR3 que expresan Her2 (superior) y las células T que expresan CD8+ CD3 (inferior).

La FIGURA 74A es un gráfico que indica las curvas de unión para trastuzumab (bivalente), trastuzumab (Fab) y TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (biespecífico) para unión *in vitro* con células SKBR3 que expresan HER2.

La FIGURA 74B es un gráfico que indica el porcentaje de células SKBR3 viables como una función para la concentración de trastuzumab (bivalente), trastuzumab (Fab) y TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (biespecífico), como se evalúa con el Ensayo de viabilidad celular luminiscente CELLTITERGLO®.

La FIGURA 74C es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana SKBR mediado por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) en presencia de trastuzumab (T-mab), trastuzumab producido en *E. coli* (T-mab *E. coli*), y TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) de las células lisadas.

La FIGURA 75 es un gráfico que indica el porcentaje de muertes

de células diana SKBR3 como una función de la concentración de TDB de HER2 (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB y hu4D5.Y100A-TDB).

La FIGURA 76A es una serie de paneles. El panel superior es un modelo de la estructura de cristal de la unión de dominio extracelular de HER2 (ECD, por su sigla en inglés) por hu4D5 Fab (Trastuzumab), 2C4 Fab (Pertuzumab) y 7C2. El panel inferior es una estructura de lazo de la unión de CD3ε por 2C11, 38E4v1 y 40G5c.

La FIGURA 76B es una tabla que indica las afinidades de unión y se representan con la constante de disociación K_D (nM), de TDB de HER2 para tres grupos HER2 diferentes: hu4D5, 2C4 y 7C2. El panel inferior derecho es una tabla que indica las afinidades de unión y se representan con la constante de disociación K_D (nM), de TDB de HER2 para tres grupos CD3ε diferentes: 38E4v1, 40G5c, y 2C11.

La FIGURA 76C es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana MCF7 que expresan HER2 como una función de la concentración TDB de HER2 (hu4D5-TDB, 2C4-TDB y 7C2-TDB). Se midió la citotoxicidad con la liberación del lactato deshidrogenasa (LDH).

La FIGURA 77 es un gráfico que indica que los grupos HER2 hu4D5 y 2C4 son fuertes mediadores de la muerte celular como expone el porcentaje máximo de muerte de células diana SKBR3 logrado con el tratamiento con las siguientes variedades TDB de HER2:

hu4D5-38E4v1, hu4D5-40G5c, 2C4-38E4v1, 2C4-40G5c, 7C2-38E4v1, y 7C2-40G5c.

La FIGURA 78 es una serie de gráficos que indican la potencia de las variantes TDB de HER2 para matar líneas celulares SKBR3 que expresan HER2 (izquierda) y MCF7 que expresan HER2 (derecha) de forma dosis dependiente, con valores CE50 de muerte de células diana (pM). La FIGURA 79 es una serie de gráficos que indican el porcentaje de muerte de células diana SKBR3 que expresan HER2 para varios TDB con grupos HER2 (hu4D5, 2C4 y 7C2) emparejados con grupos CD3 con afinidad alta (38E4v1) o baja (40G5c) como una función de la concentración TDB (ng/ml).

La FIGURA 80 es una serie de paneles. El panel de la izquierda indica la potencia de las variantes TDB de HER2 (hu4D5-38E4v1, 2C4-38E4v1, 7C2-38E4v1; hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c, 7C2-40G5c) para matar líneas celulares SKBR3 que expresan HER2 y MCF7 que expresan HER2 de forma dosis dependiente, con valores CE50 de muerte de células diana (pM). El panel de la derecha es una tabla con la proporción de CE50 de las variantes TDB de HER2 dadas en células diana MCF7 en comparación con SKBR3 para tres experimentos.

La FIGURA 81 es una serie de paneles. El panel superior muestra una tabla que enumera las variantes del grupo HER2 hu4D5 (hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10, hu4D5v31, hu4D5.Y100A) para TDB de

HER2 (grupo CD3 40G5c) y el correspondiente CE50 (ng/ml) para la muerte de células diana SKBR3, afinidad de unión HER2 (K_D, nM) además de la proporción de la afinidad de unión K_D de HER2 y el CE50 de muerte de células diana SKBR3 para las variantes hu4D5 relativas a hu4D5. El panel inferior es un gráfico que indica la correlación entre la proporción CE50 SKBR3 para las variantes TDB de hu4D5 HER2 (hu4D5, hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10 y hu4D5v31) y la proporción K_D relativa para las variantes TDB de HER2 hu4D5.

La FIGURA 82 es una serie de gráficos que indican el porcentaje de muerte de células diana SKBR3 y MCF7 como una función de la concentración de las siguientes variantes TDB de HER2: hu4D5-40G5c (superior izquierda), hu4D5v7-40G5c (superior centro), hu4D5v5-40G5c (superior derecha), hu4D5v10-40G5c (inferior izquierda), hu4D5v31-40G5c (inferior centro), hu4D5.Y100A-40G5c (inferior derecha).

La FIGURA 83 es una serie de gráficos. El gráfico a la izquierda indica el porcentaje de muerte de células diana como una función de la concentración (µg/ml) de los anticuerpos monoespecíficos bivalentes bloqueantes de HER2 específicos para el grupo designado HER2 del TDB de HER2. (Anticuerpos bloqueantes de HER2: anticuerpos monoespecíficos bivalentes para hu4D5, 2C4 y 7C2. TDB de HER2: hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c y 7C2-38E4v1 con concentraciones fijas: 10 ng/ml). El gráfico de

la derecha muestra el porcentaje de células viables como una función de la concentración de anticuerpo HER2 (hu4D5) trastuzumab en presencia y ausencia de TDB de HER2 hu4D5-40G5c.

La FIGURA 84 es una serie de paneles. El panel superior es una tabla que muestra la reactividad de las variantes del grupo HER2 con HER2 como se midió con varios ensayos de unión junto con la reactividad de los clones HER2 con el anticuerpo hu4D5 trastuzumab. El panel inferior es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana como una función de la concentración (pM) de Fab biespecífico HER2 para ciertos clones (hu4D5, 3H4 y 2H11). Se incluyen los valores CE50 para cada clon en pM.

La FIGURA 85 es una tabla que indica la información de afinidad y reactividad para las variantes del grupo CD3 TDB de HER2 (38E4v1, 38E4, SP34, 40G5c y 2C11).

La FIGURA 86 es un gráfico que indica la muerte de células diana CT26 que expresan HER2 como una función de concentración (ng/ml) de variantes TDB de HER2 (hu4D5-2C11, hu4D5-SP34, 7C2-2C11 y 2C4-2C11). Células efectoras: Células T derivadas de TG CD3

La FIGURA 87A es un gráfico que indica el volumen del tumor (mm^3) medido con el paso del tiempo (0 a 5 días) en animales administrados con vehículo o TDB de HER2 (0,5 mg/kg).

La FIGURA 87B es una serie de gráficos. El gráfico superior

izquierdo muestra el porcentaje de las células CD45+ periféricas por 5 células detectadas el día 6 después del tratamiento con vehículo o TDB de HER2 (0,5 mg/kg). El gráfico superior derecho muestra el porcentaje de las células CD45+ periféricas que son células CD8+ detectadas el día 6 después del tratamiento con vehículo o TDB de HER2 (0,5 mg/kg). El gráfico inferior izquierdo muestra el porcentaje de las células CD45+ periféricas que son células CD4+ detectadas el día 6 después del tratamiento con vehículo o TDB de HER2 (0,5 mg/kg). El gráfico inferior derecho muestra el porcentaje de las células CD8+ periféricas que son células IFN+ detectadas el día 6 después del tratamiento con vehículo o TDB de HER2 (0,5 mg/kg).

La FIGURA 88A es una serie de gráficos. El gráfico superior muestra un gráfico de cascada del cambio porcentual en el volumen del tumor en animales administrados con variante del vehículo o TDB de HER2 (hu4D5-SP34 o hu4D5-2C11; 0,5 mg/kg; IV, semanal, 5 semanas). El gráfico inferior muestra un gráfico de cascada del cambio porcentual en el volumen del tumor en animales administrados con variante de TDB de HER2 (2C4-38E4; 0,5 mg/kg; IV, semanal, 5 semanas).

La FIGURA 88B es una serie de gráficos. El gráfico superior muestra el volumen del tumor como un porcentaje del volumen basal en función del tiempo (días) para animales administrados

con vehículo o TDB de HER2 (hu4D5-SP34). El gráfico inferior muestra el volumen del tumor como un porcentaje del volumen basal en función del tiempo (días) para animales administrados con vehículo o TDB de HER2 (hu4D5-2C11). (TDB de HER2: 0,5 mg/kg; IV, semanal, 5 semanas).

La FIGURA 89 es un gráfico que indica el porcentaje de células CD8+CD107a+ T como una función de la concentración TDB de HER2 (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB y hu4D5.Y100A-TDB) hu4D5, como se evalúa en el análisis FACS. Las células diana eran células SKBR3; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 90A es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana SKBR3 como una función de la concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5 y SP34/hu4D5).

La FIGURA 90B es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana SKBR3 como una función de la concentración TDB de HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 y 40G5c/hu4D5).

La FIGURA 90C es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana SKBR3 como una función de la concentración TDB de HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 y 40G5c/hu4D5).

La FIGURA 91A es un gráfico que indica la curva de unión para cada una de las tres TDB de HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 y 40G5c/hu4D5) que se analizaron para unión *in vitro* con células T que expresan CD8+ CD3, como se evaluó con el análisis FACS.

La FIGURA 91B es un gráfico que indica el porcentaje de células CD8+CD69+ T como una función de la concentración TDB de HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 y 40G5c/hu4D5).

La FIGURA 92A es un gráfico que indica la curva de unión para las dos TDB de HER2 (38E4c/hu4D5 y 38E4/hu4D5) que se analizaron para unión *in vitro* con células T que expresan CD8+ CD3, como se evaluó con el análisis FACS.

La FIGURA 92B es un gráfico que indica la curva de unión para las dos TDB de HER2 (38E4c/hu4D5 y 38E4/hu4D5) que se analizaron para unión *in vitro* con células SKBR3 que expresan HER2, como se evaluó con el análisis FACS.

La FIGURA 92C es un gráfico que indica el porcentaje de muertes de células diana SKBR3 como una función de la concentración TDB de HER2 (38E4c/hu4D5 y 38E4/hu4D5), como se evaluó con el análisis FACS. Las células efectoras eran células CD8+ T humanas; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 92D es un gráfico que indica el porcentaje de células CD8+CD69+ T como una función de la concentración TDB de HER2 (38E4c/hu4D5 y 38E4/hu4D5).

La FIGURA 93A es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD69+Granzima B+ T como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con una análisis FACS. Las células diana eran células SKBR3; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células

efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 93B es una serie de gráficos que indican la exocitosis de los gránulos de células diana mediada por células T TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) que se detecta con ELISA para perforina y granzimas A y B, y el porcentaje de muerte de células diana como se evalúa por la liberación de LDH. Las células diana eran células SKBR3; las células efectoras eran células PBMC; proporción de células efectoras: células diana = 30:1.

La FIGURA 93C es una serie de gráficos que indican la apoptosis de las células diana medida por células T TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) como se mide con las actividades caspasa 3 y 7 en el Ensayo CASPASE-GLO® 3/7, apoptosis en un Ensayo de detección de muerte celular con ELISA^{plus} y liberación de LDH. Las células diana eran células SKBR3; las células efectoras eran células PBMC; proporción células efectoras: células diana = 10:1.

La FIGURA 93D es una imagen de Western blot (superior) que indica la expresión de HER2 en células 3T3 transfectadas y un gráfico (inferior) que indica el porcentaje de muerte de células diana por células T activadas como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se mide por la liberación de LDH. Las células diana eran Vector 3T3 y HER2 3T3; las células efectoras eran células PBMC; proporción de

células efectoras: células diana = 10:1.

La FIGURA 93E es una gráfico que indica el porcentaje de muerte de células diana BT474 como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) en presencia de trastuzumab Fab (T-Fab) o dominio extracelular HER2 soluble (ECD), como se evalúa por la liberación de LDH. Las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana = 5:1.

La FIGURA 93F es un gráfico que indica el porcentaje de muerte de células diana SKBR3 como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) después del agotamiento de las células CD3+ de la población celular efectora PBMC. Proporción de células efectoras: células diana = 20:1.

La FIGURA 94A es una serie de gráficos que indican el porcentaje de células CD8+CD69+ T (izquierda) y células CD8+CD107a+ T (centro) como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con un análisis FACS, y el porcentaje de muerte de células diana SKBR3 como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (derecha). Las células diana eran células SKBR3; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 94B es una serie de gráficos que indican el porcentaje de muerte de células diana BT474 como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (izquierda) y el

porcentaje de células CD8+CD69+granzimasB+ T como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (derecha), como se evalúa con un análisis FACS. Las células diana eran células BT474; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana como se indica.

La FIGURA 95A es una serie de histogramas que muestra la expresión de CFSE en células CD8+ T en presencia de células diana SKBR3 o TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5).

La FIGURA 95B es un gráfico que muestra el cambio en veces del número de células CD8+ como una función sobre el tiempo posterior a la incubación con células diana SKBR3 y TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa en un análisis FACS.

La FIGURA 95C es una serie de gráficos que muestra el cambio en veces del número de células CD8+ como una función sobre el tiempo posterior a la incubación con células diana SKBR3, TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), y 20 ng/ml de IL-2, como se evalúa en un análisis FACS.

La FIGURA 96A es una imagen de Western blot que indica el nivel de expresión de HER2 en un panel de líneas celulares tumorales humanas.

La FIGURA 96B es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa por la liberación de LDH. Las células diana eran células BJAB, MDA435, MDA231, MCF7, MDA453,

SKBR3 y BT474; las células efectoras eran células PBMC; proporción de células efectoras: células diana = 25:1.

La FIGURA 96C es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con un análisis FACS. Las células diana eran células MCF7 y SKBR3; las células efectoras eran células PBMC; proporción de células efectoras: células diana = 20:1.

La FIGURA 96D es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con un análisis FACS. Las células diana eran células BJAB y SKBR3; las células efectoras eran células PBMC; proporción de células efectoras: células diana = 20:1.

La FIGURA 96E es un tabla que presenta el número de copia de HER2 para un panel de células diana y para cada una, el CE50 TDB de HER2 y porcentaje de ocupación de HER2 en esa concentración. Las células diana son MDA435, MDA231, MCF7, MDA453, BT474, y SKBR3.

La FIGURA 97A es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa por la liberación de LDH. Las células diana eran células SKBR3, HCC1569, KPL4, HCC202, JIMT1 y CALU3; las células efectoras eran células PBMC; proporción de

células efectoras: células diana = 10:1.

La FIGURA 97B es un gráfico que indica el porcentaje de células diana viables como una función para la concentración de trastuzumab emtansina (T-DM1), como se evalúa con el Ensayo de viabilidad celular luminiscente CELLTITERGLO®. Las células diana eran BT474-M1 parenterales y BT474-M1 T-DM1 resistentes; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 97C es un gráfico que muestra el porcentaje de células diana viables como concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con una análisis FACS. Las células diana eran BT474-M1 parenterales y BT474-M1 T-DM1 resistentes; las células efectoras eran células CD8+ T; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 98 es un gráfico y una tabla que muestran la farmacocinética (PK) TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) en ratas Sprague-Dawley, como se evalúa con ELISA.

La FIGURA 99A es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); Grupo 2 (PBMC(1) + vehículo a 0,5 mg/kg); Grupo 3 (PBMC(1) + TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) a 0;5 mg/kg); Grupo 4 (PBMC(2) + vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 5 (PBMC(2) + TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 99B es un gráfico que indica el porcentaje de cambio

en el volumen del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/2C11) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 99C es un gráfico que indica el porcentaje de cambio relativo en el volumen del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/2C11) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 99D es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/2C11) a 0,5 mg/kg). Los participantes incluían tumores que eran >1000 mm^3 al comienzo del tratamiento.

La FIGURA 99E es un gráfico que indica el porcentaje de cambio en el volumen del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (TDB de HER2 controlado por el grupo CD3 (hu4D5/SP34) a 0,5 mg/kg); y el Grupo 2 (TDB de control (2C11) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 99F es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/SP34) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 99G es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/2C11) a 0,5 mg/kg); Grupo 3 (TDB de control (2C11) a 0,5 mg/kg); y Grupo 4 (T-DM1 a 15 mg/kg).

La FIGURA 100A es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Sin tratamiento); Grupo 2 (TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 100B es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); Grupo 2 (PBMC(3) + Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 3 (PBMC(3) + TDB de control (2C11) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 101A es un gráfico que indica la afinidad de unión para el anticuerpo CD3-UCHT1 evaluado para unión *in vitro* al CD3 humano en células T humanas, células T TG CD3 y células T BALB/c, como se evalúa en el análisis FACS.

La FIGURA 101B es un gráfico que indica la afinidad de unión para el anticuerpo CD3-2C11 evaluado para unión *in vitro* al CD3 de ratones en células T TG CD3 y células T BALB/c, como se evalúa en el análisis FACS.

La FIGURA 102A es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana CT26-HER2 como una función de concentración TDB de HER2 (UCHT1v9/hu4D5), como se evalúa con una análisis FACS. Las células efectoras eran células T aisladas de sangre humana periférica, células esplénicas transgénicas huCD3 y células T esplénicas BALB/c.

La FIGURA 102B es un gráfico que muestra el porcentaje de muerte de células diana CT26-HER2 como una función de concentración TDB de HER2 (hu4D5/2C11), como se evalúa con una

análisis FACS. Las células efectoras eran células T aisladas de sangre humana periférica, células esplénicas transgénicas huCD3 y células T esplénicas BALB/c.

La FIGURA 103 es un gráfico que indica el volumen relativo del tumor con el paso del tiempo para el Grupo 1 (Vehículo a 0,5 mg/kg); y Grupo 2 (TDB de HER2 (hu4D5/SP34) a 0,5 mg/kg).

La FIGURA 104 es un gráfico que muestra las curvas de unión para cada una de las tres TBD de LYPD1 evaluadas para unión *in vitro* a células T que expresan CD8+ CD3.

La FIGURA 105 es un gráfico que indica el porcentaje de muerte de células diana OVCAR3.Luc como una función de la concentración TDB de LYPD1.

La FIGURA 106 es un gráfico que muestra el porcentaje de células CD8+CD69+ (izquierda) y CD8+CD25+ (derecha) T como una función de concentración TDB de LYPD1, como se evalúa con un análisis FACS. Las células diana eran células OVCAR3.Luc; proporción de células efectoras: células diana = 3:1.

La FIGURA 107 muestra las secuencias de aminoácidos del dominio variable (superior) de la cadena liviana y el dominio variable (inferior) de la cadena pesada del anticuerpo anti RET 41205.v6.

La FIGURA 108A es un gráfico que muestra el volumen del tumor (mm^3) como una función del tiempo (días) para el Grupo 1 (vehículo, qwx3, IV; n=9); el Grupo 2 (CD20 TDB (2H7-mu2C11),

0,5 mg/kg, qwx3, IV; n=9); el Grupo 3 (anti-PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP; n=9) y el Grupo 4 (anti-PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP; CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 mg/kg, qwx3, IV; n=9).

La FIGURA 108B es un gráfico que muestra el volumen del tumor (mm^3) como una función del tiempo (días) para el Grupo 1 (vehículo, qwx3, IV; n=9); el Grupo 2 (CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 mg/kg, qwx3, IV; n=9); el Grupo 3 (anti-PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP; n=9) y el Grupo 4 (anti-PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP+ CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 mg/kg, qwx3, IV; n=9). La línea sólida en negrita representa el volumen ajustado del tumor para el grupo especificado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS VERSIONES DE LA INVENCIÓN

I. DEFINICIONES

El término “alrededor de” a partir del presente se refiere al rango de error normal para el valor respectivo de fácil conocimiento para las personas entrenadas en el campo técnico. La referencia a “alrededor de” para un valor o parámetro a partir del presente incluye (y describe) las versiones que se relacionan directamente a ese valor o parámetro en sí.

Para los propósitos del presente, un “marco humano de selector” es un marco que comprende la secuencia de aminoácidos de un

marco de dominio variable (VL) de una cadena ligera o un marco de dominio variable (VH) de una cadena pesada que se deriva del marco de inmunoglobulina humana o un marco de consenso humano, como se define a continuación. Un marco humano de selector "que se deriva" de un marco de inmunoglobuna humana o un marco de consenso humano incluye la misma secuencia de aminoácidos que estos, o puede contener cambios en la secuencia de aminoácidos. En algunas versiones, el número de cambios en los aminoácidos es de 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos. En algunas versiones, el marco humano de selector VL tiene una secuencia idéntica al marco de inmunoglubina humana VL o al marco de consenso humano VL.

La afinidad se refiere a la concentración de la suma total de las interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de la molécula (p. ej., un anticuerpo) y su par de unión (p. ej., un antígeno). A menos que se indique lo contrario, a partir del presente, "afinidad de unión" hace referencia a la afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión (p. ej. anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula X por su par Y puede representarse generalmente con la constante de disociación (Kd). La afinidad puede medirse mediante métodos comunes conocidos en la materia, incluidos aquellos que se describen en

el presente. Las representaciones ilustrativas y ejemplares específicas para medir la afinidad de la unión se describen a continuación.

Un anticuerpo "madurado por afinidad" hace referencia a un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más regiones hipervariables (HVR), en comparación con un anticuerpo principal que no posee dichas alteraciones, alteraciones que generan una mejora en la afinidad del anticuerpo para el antígeno.

Los términos "anticuerpo contra CD3" y "un anticuerpo que se une a CD3" hacen referencia a un anticuerpo que es capaz de unirse a CD3 con la afinidad suficiente para que el anticuerpo resulte útil como agente de diagnóstico o terapéutico a la hora de dirigirse a CD3. En una representación, el grado de unión de un anticuerpo contra CD3 a una proteína no relacionada distinta de CD3 es menos de aproximadamente el 10% de la unión del anticuerpo a CD3 según la medición, p. ej.: mediante un ensayo de radioinmunología (RIA). En determinadas representaciones, un anticuerpo que se une a CD3 tiene una constante de disociación (Kd) de ≤1μM, ≤100 nM, ≤10 nM, ≤1 nM, ≤0.1 nM, ≤0.01 nM, o ≤0.001 nM (p. ej.: 10^{-8} M o menos, p. ej.: de 10^{-8} M a 10^{-13} M, p. ej.: de 10^{-9} M a 10^{-13} M). En determinadas representaciones, un anticuerpo contra CD3 se une a un epítopo de CD3 que se conserva entre CD3 de distintas especies.

El término “anticuerpo” se utiliza en el presente en el sentido más amplio y abarca varias estructuras de anticuerpos, incluidos entre otros los anticuerpos monoclonales, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos (p. ej.: anticuerpos biespecíficos) y los fragmentos de anticuerpos siempre y cuando exhiban la actividad deseada de unión al antígeno.

Un “fragmento de anticuerpo” hace referencia a una molécula distinta a un anticuerpo intacto que abarca una porción de un anticuerpo intacto que se une al antígeno al cual se une el anticuerpo intacto. Algunos ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen entre otros a los siguientes: Fv, Fab, Fab’, Fab’-SH, $F(ab')_2$; diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpos de cadena única (p. ej.: scFv) y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Por “dominio de unión” se implica una parte de un compuesto o una molécula que se une de manera específica a un epítopo, antígeno, ligando o receptor objetivo. Los dominios de unión incluyen entre otros a anticuerpos (p. ej.: monoclonales, policlonales, recombinantes, humanizados y quiméricos), fragmentos de anticuerpos o porciones de ellos (p. ej.: fragmentos de Fab, Fab’2, anticuerpos scFv, SMIP, anticuerpos de dominio, diacuerpos, minicuerpos, scFv-Fc, aficuerpos,

nanocuerpos y dominios de anticuerpos VH o VL), receptores, ligandos, aptámeros y otras moléculas que tengan un colaborador de unión identificado.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen a los agentes alquilantes como la tiotepa y la ciclosfosfamida (CYTOXAN®); los sulfonatos de alquilo como el busulfán, el improsulfán y el piposulfán; las aziridinas como la benzodopa, la carboquona, la meturedopa y la uredopa; las etileniminas y metilamelaminas incluida la altretamina, la trietilenomelamina, la trietilenofosforamida, la trietilenotiofosforamida y la trimetilomelamina; las acetogeninas (especialmente la bullatacina y la bullatacinona); el delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); la beta-lapachona; el lapachol; las colchicinas; el ácido betulínico; una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán (HYCAMTIN®), la CPT-11 (irinotecán, CAMPTOSAR®), la acetilcamptotecina, escopolectina y 9-aminocamptotecina); la brioestatina; la caliestatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); la podofilotoxina; el ácido podofilínico; la teniposida; las criptoficinas (especialmente la criptoficina 1 y la criptoficina 8); la dolastatina; la duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); la eleuterobina; la

pancratiestatina; una sarcodictina; la espongiestatina; las mostazas de nitrógeno como el clorambucil, la clornafazina, la clorofosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina, el clorhidrato de óxido de mecloretamina, el melfalán, la novembicina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida, la mostaza de uracilo; las nitroso úreas como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina y la ranimnustina; los antibióticos como los antibióticos de enedina (p. ej.: la calicheamicina, especialmente la calicheamicina gamma 1I y la calicheamicina omega Il (consulte, p. ej.: Nicolaou y otros, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)); el CDP323, un inhibidor oral de la integrina alfa-4, la dinemicina, incluida la dinemicina A; una espiramicina, como también el cromóforo de neocarzinoestatina y los cromóforos de antibióticos de la cromoproteína enediína relacionados), las aclacinomisinas, la actinomicina, la autramicina, la azaserina, las bleomicinas, la cactinomicina, la carabacina, la caminomicina, la carzinofilina, las cromomicinas, la dactinomicina, la daunorubicina, la detorubicina, la 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, la doxorubicina (incluidas ADRIAMYCIN®, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, inyección de liposoma de clorhidrato de doxorubicina (DOXIL®), doxorubicina liposomal TLC D-99 (MYOCET®), doxorubicina

liposomal peglilada (CAELYX®) y deoxidoxorubicina), la epirubicina, la esorubicina, la idarubicina, la marcelomicina, las mitomicinas como la mitomicina C, el ácido micofenólico, la nogalamicina, las olivomicinas, la peplomicina, la porfiromicina, la puromicina, la quelamicina, la rodorubicina, la estreptonigrina, la estreptozocina, la turbecidina, el ubenimex, la zinoestatina, la zorubicina; los antimetabolitos como el metotrexato, la gemcitabina (GEMZAR®), el tegafur (UFTORAL®), la capecitabina (XELODA®), una epotilona y el 5-fluorouracilo (5-FU); la combrestatina; los análogos de ácido fólico como la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; los análogos de purina como la fludarabina, la 6-mercaptopurina, la tiamiprina, la tioguanina; los análogos de pirimidina como la ancitabina, la azacitidina, la 6-azauridina, el carmofuro, la citarabina, la dideoxiuridina, la doxifluridina, la enocitabina, la fluxoridina; los andrógenos como la calusterona, el propionato de dromostanolona, el epitiostanol, el mepitiostano, la testolactona; los antiadrenales como la aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; el reabastecedor de ácido fólico como el ácido frolínico, la aceglatona; el glicósido de aldofosfamida; el ácido aminolevulínico; el eniluracilo; la amsacrina; el bestrabucilo, el bisantreno; el edatraxato; la defofamina; la demecolcina; la diaziquona; el elformitina; el acetato de

eliptinio; una epotilona; el etoglúcido; el nitrato de galio; la hidroxiúrea; el lentinano; la lonidainina; los maitansinoides como la maitansina y las ansamitocinas; la mitoguazona; la mitoxantrona; el mopidanmol; la nitraerina; la pentoestatina; el fenamet, la pirarubicina; la losoxantrona; la 2-etilhidrazida; la procarbazina; el complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); el razoxano; la rizoxina; el sizofurano; el espirogermanio; el ácido tenuazónico; la triaziquona; la 2,2”,2”-triclorotrietilamina; los tricotecenos (especialmente la toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina); el uretano; la vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); la dacarbazina; la manomustina; el mitobronitol; el mitolactol; el pipobromán; la gacitosina; la arabinosida (“Ara-C”); la tiotepa; el taxoide, p. ej: el paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), la fórmula de nanopartículas de paclitaxel diseñadas a partir de la albúmina (ABRAXANE™) y el docetaxel (TAXOTERE®, Rhome-Poulene Rorer, Antony, Francia); el cloranbucilo; la 6-tioguanina; la mercaptopurina; el metotrexato; los agentes del platino como el cisplatino, el oxaliplatino (p. ej.: ELOXATIN®) y el carboplatino; las vincas, que evitan la polimerización de la tubulina de los microtúbulos en formación, incluida la vinblastina (VELBAN®), la vincristina (ONCOVIN®), la vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®) y la vinorelbina (NAVELBINE®); el

etopósido (VP-16); la ifosfamida; la mitoxantrona; la leucovorina; la novantrona; el edatrexato; la daunomicina; la aminopterina; el ibandronato; el inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; la difluorometilornitina (DMFO); los retinoides como el ácido retinóico, incluido el bexaroteno (TARGRETIN®); los bisfosfonatos como el clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), el etidronato (DIDROCAL®), el NE-58095, el ácido zoledrónico/zoledronato (ZOMETA®), el alendronato (FOSAMAX®), el pamidronato (AREDIA®), el tiludronato (SKELID®) o el risedronato (ACTONEL®); la troxacitabina (un análogo de la citosina nucleósida 1,3-dioxolano); los oligonucleótidos antisentido, especialmente aquellos que inhiben la expresión de los genes que se encuentran en las rutas de señalización, implicados en la proliferación de células aberrantes, como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) (p. ej.: el erlotinib (Tarceva™)); y el VEGF-A que reduce la proliferación celular; las vacunas como la vacuna THERATOPE® y las vacunas de terapias genéticas, por ejemplo, la vacuna ALLOVECTIN®, la vacuna LEUVECTIN® y la vacuna VAXID®; el inhibidor de la topoisomerasa 1 (p. ej.: LURTOTECAN®); el rmRH (p. ej.: ABARELIX®); el BAY439006 (sorafenib; Bayer); el SU-11248 (sunitinib, SUTENT®, Pfizer); la perifosina, el inhibidor de COX-2 (p. ej.: celecoxib o etoricoxib), el inhibidor del proteosoma (p. ej.:

PS341); el bortezomib (VELCADE®); el CCI-779; el tipifarnib (R11577); el orafenib, el ABT510; el inhibidor de Bcl-2, como el sodio oblimersen (GENASENSE®); la pixantrona; los inhibidores de EGFR; los inhibidores de la tirosina quinasa; los inhibidores de la serina-treonina quinasa como la rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®); los inhibidores de la farnesiltransferasa como el lonafarnib (SCH 6636, SARASAR™) y las sales, los ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores que sean farmacéuticamente aceptables; como también las combinaciones de dos o más de los anteriores como el CHOP, una abreviatura para un tratamiento combinado de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovorina, y las sales, los ácidos o los derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, como también las combinaciones de dos o más de los anteriores.

Los agentes quimioterapéuticos como se definen en el presente incluyen a los “agentes antihormonales” o “terapéuticos endocrinos” que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de las hormonas que pueden fomentar el crecimiento del cáncer. Puede tratarse de hormonas en sí mismas, incluidas entre otras: antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor del estrógeno (SERM),

incluidos, por ejemplo, el tamoxifeno (incluido el tamoxifeno NOLVADEX®), el raloxifeno, el droloxifeno, el 4-hidroxitamoxifeno, el trioxifeno, el keoxifeno, el LY117018, la onapristona y el FARESTON.cndot.toremifeno; los inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas de adrenalina, como, por ejemplo, los 4(5)-imidazoles, la aminoglutetimida, el acetato de megestrol MEGASE®, el exemestano AROMASIN®, el formestanio, el fadrozol, el vorozol RIVISOR®, el letrozol FEMARA® y el anastrozol ARIMIDEX®; y los antiandrógenos como la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, la leuprolida y la goserelina; como también la troxacitabina (un análogo de la citosina 1,3-dioxolano nucleósida); los oligonucleósidos antisentido, especialmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; las ribozimas como un inhibidor de la expresión de VEGF (p. ej.: ribozima ANGIOZYME®) y un inhibidor de la expresión de HER2; las vacunas como las vacunas de terapia genética, por ejemplo, la vacuna ALLOVECTIN®, la vacuna LEUVECTIN® y la vacuna VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; el inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; la vinorelbina y las espiramicinas (consulte la Pat. de los EE. UU. N.° 4,675,187), y las sales, los ácidos y los derivados

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; como también las combinaciones de dos o más de los anteriores.

El término anticuerpo "quimérico" hace referencia a un anticuerpo en el cual una porción de la cadena pesada o liviana se deriva de una fuente o especie en particular, mientras que el resto de la cadena pesada o liviana se deriva de una fuente o especie diferente.

El término "grupo de diferenciación 3" o "CD3", como se utiliza en el presente, hace referencia a cualquier CD3 nativo de cualquier fuente vertebrada, incluidos los mamíferos como los primates (p. ej.: humanos) y los roedores (p. ej.: ratones y ratas), a menos que se indique lo contrario, incluidas, por ejemplo, las cadenas CD3ε, CD3γ, CD3α y CD3β. El término abarca CD3 no procesados, de "longitud completa" (p. ej.: CD3ε o CD3γ no procesados o no modificados), como también cualquier forma de CD3 que surge como resultado del procesamiento en la célula. El término también abarca las variantes de CD3 de ocurrencia natural, incluidas, por ejemplo, las variantes de unión o las variantes alélicas. El CD3 incluye, por ejemplo, la proteína CD3ε humana (NCBI RefSeq No. NP_000724), que tiene 207 aminoácidos de longitud y la proteína CD3γ humana (NCBI RefSeq No. NP_000064), que tiene 182 aminoácidos de longitud.

La "clase" de un anticuerpo hace referencia al tipo de dominio constante o región constante que posee su cadena pesada.

Existen cinco clases principales de anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos), p. ej.: IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 e IgA_2. Los dominios constantes de la cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de inmunoglobulinas se denominan α, δ, ε, γ y μ, respectivamente.

Se comprende que los aspectos y las representaciones de la invención descritos en el presente incluyen el "abarcamiento", "la consistencia", y la "consistencia esencialmente de" aspectos y representaciones.

El término "agente citotóxico" como se utiliza en el presente hace referencia a una sustancia que inhibe o evita la función celular o bien causa la muerte o destrucción celular. Los agentes citotóxicos incluyen, entre otros, a los isotopos radioactivos (p. ej.: At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} y a los isotopos radioactivos de Lu); agentes o medicamentos quimioterapéuticos (p. ej.: metotrexato, adriamicina, alcaloides de vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorubicina, melfalán, mitomicina C, clorambucilo, daunorubicina u otros agentes interalantes); agentes inhibitorios del crecimiento; enzimas y fragmentos de los anteriores como enzimas nucleolíticas; antibióticos; toxinas como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacterial, fúngico, vegetal o animal,

incluidos fragmentos o variantes de las anteriores; y los varios agentes antitumorales o anticancerígenos divulgados a continuación.

Un "trastorno" es cualquier afección que se beneficiaría con el tratamiento, incluidos, entre otros, los trastornos o las enfermedades crónicas y agudas que incluyen a aquellas afecciones patológicas que predisponen al mamífero al trastorno en cuestión.

Los términos "trastorno proliferativo celular" y "trastorno proliferativo" hacen referencia a trastornos que están relacionados con algún grado de proliferación celular anormal. En una representación, el trastorno proliferativo celular es cáncer. En una representación, el trastorno proliferativo celular es un tumor.

Los términos "cáncer" y "cancerígeno" hacen referencia a, o describen la afección fisiológica de los mamíferos que suele estar caracterizada por un crecimiento celular incontrolado. Algunos ejemplos de cánceres incluyen entre otros, al carcinoma, al linfoma, al blastoma, al sarcoma y a la leucemia o las malignidades linfáticas. Ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen, entre otros, al cáncer de células escamosas (*p. ej.:* cáncer de células escamosas epiteliales), al cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas, al cáncer de pulmon de células no pequeñas, al adenocarcinoma de

pulmón y al carcinoma escamoso de pulmón, al cáncer peritoneal, al cáncer hepatocelular, al cáncer gástrico o de estómago, que incluye al cáncer gastrointestinal y al cáncer estromal gastrointestinal, al cáncer pancreático, al glioblastoma, al cáncer cervical, al cáncer de ovarios, al cáncer de hígado, al cáncer de vejiga, al cáncer de vías urinarias, al hepatoma, al cáncer de mama, al cáncer de colon, al cáncer rectal, al cáncer colorectal, al cáncer endometrial o carcinoma uterino, al carcinoma de glándulas salivares, al cáncer de riñón o renal, al cáncer de próstata, al cáncer de vulva, al cáncer de tiroides, al carcinoma hepático, al carcinoma anal, al carcinoma peneano, al melanoma, al melanoma de esparcimiento superficial, al melanoma de léntigo maligno, a los melanomas lentiginoso acral, a los melanomas nodulares, al mieloma múltiple y al linfoma de células B (incluido el linfoma de bajo grado/no Hodgkin folicular (NHL); NHL linfocítico pequeño (SL); de grado intermedio/NHL folicular; NHL difuso de grado intermedio; NHL inmunoblástico de alto grado; NHL linfoblástico de alto grado; NHL de células no adheridas pequeñas de alto grado; NHL de enfermedad voluminosa; linfoma de células del manto; linfoma relacionado con el SIDA; y Macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia linfocítico crónico (CLL); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia de células capilares; leucemia mieloblástica crónica; y trastorno linfoproliferativo

posterior a transplantes (PTLD), como también proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (como los que están asociados con tumores cerebrales), síndrome de Meigs, cáncer de cerebro, como también cáncer de cabeza y cuello, como también las metástasis asociadas. En determinadas representaciones, los cánceres que son sensibles al tratamiento con los anticuerpos de la invención incluyen al cáncer de mama, al cáncer colorectal, al cáncer rectal, al cáncer de pulmón de células no pequeñas, al glioblastoma, al linfoma no Hodgkins (NHL), al cáncer de células renales, al cáncer de próstata, al cáncer de hígado, al cáncer pancreático, al carcinoma de tejidos blandos, al sarcoma de Kaposi, al carcinoma carcinoide, al cáncer de cabeza y cuello, al cáncer de ovarios, al mesotelioma y al mieloma múltiple. En algunas representaciones, el cáncer se selecciona entre: cáncer de pulmón de células pequeñas, gliblastoma, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de mama, cáncer gástrico, cáncer colorectal (CRC) y carcinoma hepatocelular. De todos modos, en algunas representaciones, el cáncer se selecciona entre: cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorectal, glioblastoma y carcinoma de mama, incluidas las formas metastásicas de dichos cánceres. En otras representaciones, el cáncer se seleccionó de una clase de cánceres de células B maduras excluido el Linfoma de Hodgkin pero incluido el linfoma de células B semejantes a las del

centro germinal (GCB) DLBCL, linfoma de células semejantes a la célula B activada (ABC) DLBCL, linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmocítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL), leucemia prolinfocítica de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células capilares, linfoma o leucemia esplénico, inclasificable, linfoma esplénico difuso de linfocitos pequeños de pulpa roja, variante de leucemia de células capilares, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas alfa, enfermedad de cadenas gamma, enfermedad de cadenas μ, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT), linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico en células T/ histiocitos, linfoma DLBCL primario del sistema nervioso central, linfoma DLBCL cutáneo primario, linfoma tipo pierna, linfoma DLCBCL difuso de células B grandes positivo al virus de Epstein-Barr del anciano, DLBCL asociado con la

inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B grandes (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de células B grandes positivo al ALK, linfoma plasmoblástico, linfoma de células B grandes tras enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a infección por virus HHV8, linfoma primario de efusión: linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de Hodgkin.

El término "tumor", como se utiliza en el presente, hace referencia a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sea maligno o benigno, y a todas las células y los tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos "cáncer", "cancerígeno", "trastorno proliferativo celular", "trastorno proliferativo" y "tumor" no se excluyen el uno al otro según la referencia del presente.

El término "antígeno del tumor", como se utiliza en el presente, puede comprenderse como aquellos antígenos que se presentan en las células tumorales. Estos antígenos pueden presentarse en la superficie celular con una parte extracelular, que con frecuencia se combina con una parte transmembranosa y citoplasmática de la molécula. Estos

antígenos en ocasiones pueden presentarse solo mediante células tumorales y nunca mediante las células normales. Los antígenos del tumor pueden expresarse exclusivamente en las células tumorales o pueden representar una mutación específica del tumor en comparación con las células normales. En este caso, se denominan antígenos específicos del tumor. Son más comunes los antígenos del tumor que se presentan mediante células tumorales y células normales, y estos se denominan antígenos asociados con el tumor. Estos antígenos asociados con el tumor pueden sobreexpresarse en comparación con las células normales o son accesibles para unirse a anticuerpos en células tumorales debido a la estructura menos compacta del tejido del tumor en comparación con el tejido normal. En un aspecto, el antígeno del tumor se selecciona entre aquellos expuestos en la Tabla 1 a continuación.

Las “funciones del efector” hacen referencia a las actividades biológicas atribuíbles a la región Fc de un anticuerpo, que varían según el isotipo del anticuerpo. Algunos ejemplos de funciones del efector del anticuerpo incluyen: Unión a C1q y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); unión al receptor de Fc; citotoxicidad mediada por célula dependiente del anticuerpo (ADCC); fagocitosis; regulación descendente de los receptores de la superficie celular (p. ej.: receptor de células B); y activación de células B.

Una “cantidad efectiva” de un compuesto, por ejemplo, un anticuerpo contra CD3 de la invención o un compuesto (p. ej.: compuesto farmacéutico) de este, es al menos la cantidad mínima necesaria para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado, como una mejora o prevención medible de un trastorno en particular (p. ej.: un trastorno proliferativo celular, p. ej.: el cáncer). Una cantidad efectiva en el presente puede variar según factores como la etapa de la enfermedad, la edad, el sexo, el peso del paciente y la capacidad del anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad efectiva también es una cantidad en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento sea superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Con fines profilácticos, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados como la eliminación o reducción del riesgo, la disminución de la gravedad o el retraso en la aparición de la enfermedad, incluidos los síntomas bioquímicos, histológicos o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Con fines terapéuticos, los resultados beneficiosos o deseados incluyen los resultados clínicos como la reducción de uno o más síntomas causados por la enfermedad, el aumento de la calidad de vida de quienes sufren la enfermedad, la disminución en la dosis de otros

medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, la mejora en el efecto de otro medicamento como en la selección de ruta, el retraso en el progreso de la enfermedad o la prolongación de la supervivencia. En el caso del cáncer o el tumor, una cantidad efectiva del medicamento puede tener efecto a la hora de reducir la cantidad de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, lentificar en alguna medida o deseablemente detener) la infiltración de células cancerígenas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, lentificar en alguna medida y deseablemente detener) la metástasis tumoral; inhibiendo en alguna medida el crecimiento del tumor; o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas relacionados con el trastorno. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. Para los fines de esta invención, una cantidad efectiva del medicamento, compuesto o compuesto farmacéutico es una cantidad suficiente para lograr el tratamiento profiláctico o terapéutico ya sea de manera directa o indirecta. Como se comprende en el contexto clínico, una cantidad efectiva de un medicamento, compuesto o compuesto farmacéutico puede o no lograrse en conjunto con otro medicamento, compuesto o compuesto farmacéutico. De esta manera, una “cantidad efectiva” puede considerarse en el contexto de la administración de un agente terapéutico o más, y un agente solo puede considerarse como administrado en una

cantidad efectiva si, en conjunto con uno o más agentes, es posible o se logra obtener un resultado deseable.

El término "región Fc" en el presente se utiliza para definir una región del punto terminal C de una cadena pesada de inmunoglobulina que contiene al menos una porción de la región constante. El término incluye las regiones Fc de secuencia nativa y las regiones Fc variantes. En una representación, una región Fc de una cadena pesada de IgG humana se extiende desde Cys226 o bien desde Pro230, hasta el miembro carboxilo terminal de la cadena pesada. No obstante, la lisina del punto terminal C (Lys447) de la región Fc puede o no estar presente. A menos que se especifique lo contrario en el presente, la numeración de los residuos de aminoácidos en la región Fc o la región constante se realiza según el sistema de numeración de la UE, también denominado índice de la UE, como se describe en Kabat y otros, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (Secuencias de proteínas de interés inmunológico), 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health (5.ta edición, Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud), Bethesda, MD, 1991.

El "marco" o "FR" hace referencia a los residuos de dominio variable distintos a los residuos de la región hipervariable (HVR). El FR de un dominio variable por lo general consta de cuatro dominios FR: FR1, FR2, FR3 y FR4. Por consiguiente, las

secuencias HVR y FR por lo general aparecen en la siguiente secuencia en VH (o VL): FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

Los términos "anticuerpo de longitud completa", "anticuerpo intacto" y "anticuerpo entero" se utilizan en el presente de manera intercambiable para hacer referencia a un anticuerpo que tiene una estructura sustancialmente similar a la estructura de un anticuerpo nativo o que tiene cadenas pesadas que contienen una región Fc como la definida en el presente.

Cuando se utiliza en el presente, un "agente inhibidor del crecimiento" hace referencia a un compuesto o una composición que inhibe el crecimiento de una célula, ya sea *in vitro* o *in vivo*. En una representación, el agente inhibidor del crecimiento es un anticuerpo inhibidor del crecimiento que evita o reduce la proliferación de una célula que expresa un antígeno al cual se une el anticuerpo. En otra representación, el agente inhibidor del crecimento puede ser uno que reduzca significativamente el porcentaje de células que se encuentran en la etapa S. Los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento incluyen a agentes que bloquean el progreso del ciclo celular (en un lugar distinto a la etapa S), como los agentes que inducen la detención de G1 y la detención de la etapa M. Algunos bloqueadores clásicos de la etapa M incluyen a las vincas (vincristina y vinblastina), los taxanos y los inhibidores de la topoisomerasa II como la doxorubicina, la

epirubicina, la daunorubicina, el etopósido y la bleomicina. Aquellos agentes que detienen G1 también se derraman hacia la detención de la etapa S, por ejemplo, los agentes alkilantes del ADN como el tamoxifeno, la prednisona, la dacarbazina, la mecloretamina, el cisplatino, el metotrexato, el 5-fluorouracilo y la ara-C. Puede encontrar más información en Mendelsohn e Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer (La base molecular del cáncer), Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" (Capítulo 1, titulado "Regulación del ciclo celular, oncogenes y medicamentos antineoplásicos) de Murakami y otros. (W.B. Saunders, Filadelfia, 1995), p. ej.: pág. 13. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) son medicamentos contra el cáncer que se derivan del árbol de tejo. El docetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer), derivado del tejo europeo, es un análogo semisintético del paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb). El paclitaxel y el docetaxel fomentan la formación de microtúbulos desde los dímeros de tubulina y estabilizan los microtúbulos al evitar la depolimerización, que provoca la inhibidición de la mitosis celular.

El término cáncer "positivo para HER2" abarca las células de cáncer que tienen niveles de HER2 superiores a los normales. Los ejemplos de cáncer positivo para HER2 incluyen al cáncer de mama positivo para HER2 y al cáncer gástrico positivo para

HER2. Opcionalmente, el cáncer positivo para HER2 tiene un puntaje inmunohistoquímico (IHC) de 2+ o 3+ o una hibridización in situ (ISH) con un cociente de amplificación 2.0.

Los términos "célula huésped", "línea celular huésped" y "cultivo celular huésped" se utilizan de manera intercambiable y hacen referencia a las células en las cuales se ha introducido ácido nucléico exógeno, incluida la progenie de dichas células. Las células huésped incluyen a "transformantes" y "células transformadas", que incluyen a la célula transformada principal y a la progenie derivada de allí sin importar la cantidad de pasajes. Es posible que la progenie no sea completamente idéntica en cuanto al contenido de ácido nucléico con respecto a una célula progenitora, sino que puede contener mutaciones. Una progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica que la cribada o seleccionada en la célula transformada originalmente se incluye en el presente.

Un "anticuerpo humano" es un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos que se corresponde a aquella de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana o derivada de una fuente no humana que utiliza repertorios de anticuerpos humanos u otras secuencias de codificación de anticuerpos humanos. Esta definición de un anticuerpo humano excluye de manera específica a un anticuerpo humanizado que consta de residuos de uniones antigénicas no humanas. Los anticuerpos humanos pueden

producirse mediante el uso de varias técnicas conocidas en la materia, incluidas las genotecas de exposición en fagos. Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *y otros.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). También disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos se encuentran los métodos descritos en Cole *y otros*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy (Anticuerpos monoclonales y tratamiento del cáncer)*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *y otros*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Consulte también van Dijk y van de Winkel, *Curr. Opin. Farmacol.*, 5: 368-74 (2001). Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante la administración de un antígeno a un animal transgénico que ha sido modificado para producir dichos anticuerpos en respuesta a un desafío antigénico, pero cuyos loci endógenos han sido desactivados, p. ej.: xenoratones inmunizados (consulte, p. ej.: las Patentes de los EE. UU. N.° 6.075.181 y 6.150.584 con respecto a la tecnología XENOMOUSE™). Consulte también, por ejemplo, Li *y otros*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) con respecto a los anticuerpos humanos generados mediante tecnología de hibridoma de células B humanas.

Un "marco de consenso humano" es un marco que representa los residuos de aminoácidos de ocurrencia más común en una selección de secuencias marco VL o VH de inmunoglobulina humana. Por lo general, la selección de secuencias VL o VH de

inmunoglobulina humana proviene de un subgrupo de secuencias de dominio variable. Por lo general, el subgrupo de secuencias es un subgrupo como en Kabat y otros, *Sequences of Proteins of Immunological Interest (Secuencias de proteínas de interés inmunológico)*, Fifth Edition, NIH Publication (Quinta edición, Publicación del NIH) 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. En una representación, para el VL, el subgrupo es el subgrupo kappa I como en Kabat y otros, *supra.* En una representación, para el VH, el subgrupo es el subgrupo III como en Kabat y otros, *supra*.

Un anticuerpo "humanizado" hace referencia a un anticuerpo quimérico que abarca residuos de aminoácidos de HVR no humanos y residuos de aminoácidos de FR humanos. En determinadas representaciones, un anticuerpo humanizado abarcará sustancialmente la totalidad de al menos uno y típicamente dos dominios variables, en los cuales todos o sustancialmente todos los HVR (p. ej. CDR) corresponden a aquellos de un anticuerpo no humano, y todos o sustancialmente todos los FR corresponden a aquellos de un anticuerpo humano. Un anticuerpo humanizado opcionalmente puede abarcar al menos una porcion de una región constante de anticuerpo derivada de un anticuerpo humano. Una "forma humanizada" de un anticuerpo, p. ej.: un anticuerpo no humano, hace referencia a un anticuerpo que fue sometido a la humanización.

El término "región hipervariable" o "HVR" como se utiliza en el presente hace referencia a cada una de las regiones de un dominio variable de anticuerpo que resulta hipervariable en secuencia ("regiones determinantes de complementaridad" o "CDR") o contiene los residuos que establecen contacto con el antígeno ("contactos de antígeno"). Por lo general, los anticuerpos abarcan seis HVR: tres en VH (H1, H2, H3) y tres en VL (L1, L2, L3). Los HVR ejemplares en el presente incluyen:

(a) bucles hipervariables que ocurren en los residuos de aminoácidos 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3) (Chothia y Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));

(b) CDR que ocurren en los residuos de aminoácidos 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) (Kabat y otros., *Sequences of Proteins of Immunological Interest (Secuencias de proteínas de interés inmunológico)*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health (5.ta edición, Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud), Bethesda, MD (1991));

(c) contactos con antígenos que ocurren en los residuos de aminoácidos 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2) y 93-101 (H3) (MacCallum y otros. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)) y

(d) combinaciones de (a), (b), o (c), que incluyen los residuos

de aminoácidos HVR 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3) y 94-102 (H3).

A menos que se indique lo contrario, los residuos de HVR y otros residuos del dominio variable (p. ej.: residuos FR) están numerados en el presente según Kabat y otros, *supra*.

Un "inmunoconjugado" es un anticuerpo conjugado en una o más moléculas heterólogas, incluido entre otros, un agente citotóxico.

Un "sujeto" o un "individuo" es un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, a los animales domésticos (p. ej.: vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (p. ej.: primates humanos y no humanos, como los monos), conejos y roedores (p. ej.: ratones y ratas). En determinadas representaciones, el sujeto o individuo es un humano.

Un anticuerpo "aislado" es uno que ha sido separado de un componente de su entorno natural. En algunas representaciones, un anticuerpo es purificado a más del 95% o del 99% de pureza según lo determinado por, por ejemplo, métodos electroforéticos (p. ej.: SDS-PAGE, concentración isoeléctrica (IEF), electroforesis capilar) o cromatográficos (p. ej.: intercambio de iones o HPLC de fase inversa). Para revisar los métodos de evaluación de la pureza de los anticuerpos, consulte, p. ej.: Flatman y otros, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).

Un ácido nucléico “aislado” hace referencia a una molécula de ácido nucléico que fue separada de un componente de su entorno natural. Un ácido nucléico aislado incluye a una molécula de ácido nucléico contenida en células que comúnmente contienen a la molécula de ácido nucléico, pero la molécula de ácido nucléico se encuentra presente de manera extracromosómica o en una ubicación cromosómica que es diferente a su ubicación cromosómica natural.

La “codificación del ácido nucléico aislado de un anticuerpo contra CD3” hace referencia a una o más moléculas de ácido nucléico que codifican cadenas pesadas y livianas de anticuerpos (o fragmentos de ellas), incluidas dichas moléculas de ácido nucléico de un solo vector o de vectores separados, y dichas moléculas de ácido nucléico presentes en una o más ubicaciones en una célula huésped.

El término “anticuerpo monoclonal” como se utiliza en el presente, hace referencia a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que abarcan la población son idénticos o se unen al mismo epítopo, excepto en el caso de los anticuerpos con posibles variantes, p. ej.: que contienen mutaciones de ocurrencia natural o surgen durante la producción de una preparación de anticuerpos monoclonales, dichas variantes por lo general están presentes en cantidades menores.

En contraste con las preparaciones de anticuerpos policlonales, que típicamente incluyen anticuerpos diferentes dirigidos contra determinantes diferentes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales se dirige contra un solo determinante en un antígeno. De esta manera, el modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea y no debe interpretarse como que es necesaria la producción del anticuerpo mediante ningún método en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que se utilizarán en conformidad con la presente inversión pueden fabricarse mediante una variedad de técnicas, incluidas entre otras, el método de hibridoma, los métodos de ADN recombinante, los métodos de exposición de fagos y los métodos que y los métodos que utilizan animales transgénicos que contienen todos o parte de los loci de la inmunoglobulina humana, dichos métodos y otros métodos ejemplares para fabricar anticuerpos monoclonales se describen en el presente.

Un "anticuerpo desnudo" hace referencia a un anticuerpo que no está conjugado en una fracción heteróloga (p. ej.: una fracción citotóxica) o radioetiqueta. El anticuerpo desnudo puede estar presente en una formulación farmacéutica.

Los "anticuerpos nativos" hacen referencia a moléculas de inmunoglobulina de ocurrencia natural con estructuras

variantes. Por ejemplo, los anticuerpos nativos de IgG son glicoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150,000 dáltones, compuestas de dos cadenas livianas idénticas y dos cadenas pesadas idénticas que están unidas por un bisulfuro. Desde N- hasta C-terminal, cada cadena pesada tiene una región variable (VH), también denominada dominio pesado variable o un dominio variable de cadena pesada, seguido por tres dominios constantes (CH1, CH2 y CH3). Similarmente, desde N- hasta C-terminal, cada cadena liviana tiene una región variable (VL), también denominada dominio liviano variable o un dominio variable de cadena liviana, seguido por un dominio liviano constante (CL). La cadena liviana de un anticuerpo puede estar asignada a uno de dos tipos, denominados kappa (κ) y lambda (λ), según la secuencia de aminoácidos de su dominio constante.

El término “prospecto” se utiliza para hacer referencia a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los paquetes comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosis, la administración, los tratamientos combinados, las contraindicaciones o las advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos.

El término “antagonista de unión del eje de PD-1” hace referencia a una molécula que inhibe la interacción de un colaboración de unión al eje de PD-1 con uno o más de sus

colaboradores de unión, para eliminar la disfunción de la célula T que surge como resultado de señalizar el eje de señalización de PD-1; con el resultado que es la restauración o mejora de la función de la célula T (p. ej.: proliferación, producción de citocinas, muerte de células objetivo). Como se lo utiliza en el presente, el antagonista de unión al eje PD-1 incluye un antagonista de unión a PD-1, un antagonista de unión a PD-L1 y un antagonista de unión a PD-L2.

El término "antagonista de unión a PD-1" se refiere a una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señal resultante de la interacción de PD-1 con una o varias de sus moléculas de enlace, tales como PD-L1, PD-L2. En algunas representaciones, un antagonista de unión a PD-1 es una molécula que inhibe la unión de PD-1 a una o varias de sus moléculas de enlace. En un aspecto específico, el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a PD-L1 o PD-L2. Por ejemplo, los antagonistas de PD-1 incluyen anticuerpos contra PD-1, fragmentos de unión a antígenos del mismo, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señal resultante de la interacción de PD-1 con PD-L1 o PD-L2. En una representación, un antagonista de unión de PD-1 reduce la señal coestimulante negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie

celular expresadas en linfocitos T, mediando la señal a través del PD-1 para representar una célula T disfuncional como menos disfuncional (p. ej.: realzando las respuestas del efector ante el reconocimiento del antígeno). En algunas representaciones, un antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo contra PD-1. En un aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es MDX-1106 (nivolumab) descrito en el presente. En otro aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es MK-3475 (lambrolizumab) descrito en el presente. En otro aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es CT-011 (pidilizumab) descrito en el presente. En otro aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es AMP-224 descrito en el presente.

El término "antagonista de unión a PD-L1" se refiere a una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señal resultante de la interacción de PD-L1 con una o más de sus moléculas de enlace, tales como PD-1, B7-1. En algunas representaciones, un antagonista de unión a PD-L1 es una molécula que inhibe la unión de PD-L1 a sus colaboradores de enlace. En un aspecto específico, el antagonista de unión a PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a PD-1 o B7-1. En algunas representaciones, los antagonistas de unión a PD-L1 incluyen anticuerpos contra PD-L1, fragmentos de unión a antígenos del mismo, inmunoadhesinas, proteínas de fusión,

oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señal resultante de la interacción de PD-L1 con una o más de sus moléculas de enlace, tales como PD-1, B7-1. En una representación, un antagonista de unión a PD-L1 reduce la señal coestimulante negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie celular expresadas en linfocitos T, mediando la señal a través del PD-L1 para representar una célula T disfuncional como menos disfuncional (p.ej.: realzando las respuestas del efector ante el reconocimiento del antígeno). En algunas representaciones, un antagonista de unión de la PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En un aspecto específico, un anticuerpo anti-PD-L1 es el YW243.55.S70 descrito en el presente. En otro aspecto específico, un anticuerpo anti-PD-L1 es el MDX-1105 descrito en el presente. Otro aspecto específico especifica que un anticuerpo anti-PD-L1 es el MPDL3280A descrito en el presente. Otro aspecto específico especifica que un anticuerpo anti-PD-L1 es el MEDI4736 descrito en el presente.

El término “antagonista de unión de PD-L2” se refiere a una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señal resultante de la interacción de PD-L2 con una o varias de sus moléculas de enlace, tal como la PD-1. En algunas representaciones, un antagonista de unión de PD-L2

es una molécula que inhibe la unión de PD-L2 y una o varias de sus moléculas de enlace. En un aspecto específico, el antagonista de unión de PD-L2 inhibe la unión del PD-L2 al PD-1. En algunas representaciones, los antagonistas de PD-L2 incluyen anticuerpos anti-PD-L2, fragmentos unificadores de antígenos del mismo, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señal resultante de la interacción de PD-L2 con una o más de sus moléculas de enlace, tal como la PD-1. En una representación, un antagonista de unión de PD-L2 reduce la señal coestimulante negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie celular expresadas en linfocitos T, mediando la señal a través del PD-L2 para representar una célula T disfuncional como menos disfuncional (p.ej: realzando las respuestas de efector a un reconocimiento antígeno). En algunas representaciones, un antagonista de unión de PD-L2 es una inmunoadhesina.

A menos que se indique lo contrario, el término “proteína” aquí utilizado se refiere a cualquier proteína nativa de cualquier fuente vertebrada, incluyendo mamíferos tales como primates (p.ej humanos) y roedores (p.ej ratones y ratas). El término abarca proteínas “completas” sin procesar, así como también cualquier forma de proteína que resulte del procesamiento en la célula. El término también incluye variables naturales de la

proteína, como por ejemplo variantes de empalme o alélicas. Las proteínas respectivas a la invención incluyen, por ejemplo, cualquier proteína enumerada en la Tabla 1.

"El porcentaje (%) de identidad de secuencias de aminoácidos" con respecto a una secuencia de polipéptido de referencia se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidato que es idéntica a los residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos de referencia, luego de alinear las secuencias e introducir espacios, si fuera necesario, para conseguir el porcentaje máximo de la identidad de secuencia, sin considerar cualquier sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. El proceso de alineación con el fin de determinar el porcentaje de la identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de distintas maneras por expertos en la materia, por ejemplo, utilizando software informático de acceso público, tal como BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Aquellas personas expertas en la materia pueden determinar los parámetros adecuados para alinear secuencias, incluyendo cualquier algoritmo necesario para conseguir una alineación máxima sobre el largo completo de las secuencias en comparación. Sin embargo, los valores (%) de identidad de secuencia de aminoácidos se generan utilizando el programa informático de comparación de secuencias, ALIGN-2, para los fines aquí

establecidos. El programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2 fue creado por Genentech, Inc, mientras que el código fuente ha sido presentado con documentación del usuario en la Oficina de Derechos de Autor de E.E.U.U., Washington D.C., 20559, donde se inscribió bajo el N° de Registro de Derechos de Autor de E.E.U.U. TXU510087. El programa ALIGN-2 es de dominio público en Genentech, Inc., Sur de San Francisco, California, o puede recopilarse a partir del código fuente. El programa ALIGN-2 debe recopilarse para usar en un sistema operativo UNIX, incluyendo UNIX V4.OD digital. Todos los parámetros de comparación de secuencias son establecidos por el programa ALIGN-2 y no varían.

En situaciones en las que se utiliza ALIGN-2 para comparar secuencias de aminoácidos, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos A dada con o contra una secuencia de aminoácidos B dada (que de manera alternativa puede plantearse como una secuencia de aminoácidos A dada que tiene o incluye un % de identidad de secuencia particular de aminoácidos con o contra una secuencia de aminoácidos B dada) se calcula de la siguiente manera:

100 veces la fracción X/Y

donde X es la cantidad de residuos de aminoácidos calificados como idénticamente compatibles por el programa de alineación de secuencias ALIGN-2 en la alineación del programa de A y B, y

donde Y es la cantidad total de residuos de aminoácidos en B. Ha de reconocerse que donde la longitud de la secuencia de aminoácidos A no es igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de A a B no será igual al % de identidad de secuencia de aminoácidos de B a A. A menos que se establezca lo contrario, todos los valores de porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos utilizados en el presente se obtienen mediante el proceso descripto en el párrafo inmediatamente anterior utilizando el programa informático ALIGN-2.

El término "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación hecha de una manera que permita la actividad biológica de un ingrediente activo que ahí se contiene para ser eficaz, la cual no contiene componentes adicionales considerados inaceptablemente tóxicos para el sujeto para el cual se administraría dicha formulación.

Un "portador aceptable farmacéuticamente" es un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto de un ingrediente activo, que no se considera tóxico para un sujeto. Un portador aceptable farmacéuticamente incluye, aunque no exclusivamente, un tampón, excipiente, estabilizador o conservante.

Como se utiliza en el presente, la palabra "tratamiento" (y sus variaciones gramaticales tales como "tratar") alude a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural

del individuo que se encuentra bajo tratamiento, lo cual puede realizarse por profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, pero no se limitan a, prevenir la ocurrencia o recurrencia de una enfermedad, aliviar los síntomas, disminuir cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la tasa de evolución de la enfermedad, mejorar o paliar el estado de la enfermedad, y una remisión o un mejor pronóstico. En algunas representaciones, los anticuerpos de la invención son utilizados para retrasar el desarrollo de una enfermedad o disminuir su progreso.

El término “progresión retrasada” de un trastorno o enfermedad aquí utilizado implica postergar, dificultar, retrasar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o trastorno (p.ej: un trastorno proliferativo de células, p.ej: cáncer). Este retraso puede durar por variados lapsos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo bajo tratamiento. Como es obvio para los expertos en la materia, un retraso suficiente o importante de hecho puede abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, se puede retrasar un cáncer en estado avanzado, como en el desarrollo de la metástasis.

“Disminuir” o “inhibir” implica la capacidad de causar un descenso global, por ejemplo, de un 20% o mayor, de un 50% o

mayor, de un 75%, 85%, 90%, 95% o mayor. En ciertas representaciones, disminuir o inhibir puede referirse a la función efectora de un anticuerpo que se media por un anticuerpo de la región de fragmento cristalizable. Dicho efector funciona específicamente, incluyendo citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA), y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP).

El término "región variable" o "dominio variable" se refiere al dominio de un anticuerpo de cadena liviana o pesada que está involucrado en la unión del anticuerpo y el antígeno. Por lo general, los dominios variables de cadena pesada y cadena liviana (VH y VL, respectivamente) de un anticuerpo nativo tienen estructuras similares. Cada dominio comprende cuatro regiones altamente conservadas (FRs) y tres regiones hipervariables (RHVs). (Ver, p.ek, Kindt et ál. *Kuby Immunology*, 6ta Ed., W.H. Freeman and Co., página 91 (2007).) Un dominio VH o VL único puede ser suficiente para otorgar especificidad de unión al antígeno. Además, los anticuerpos que unen un antígeno particular pueden aislarse utilizando un dominio VH o VL de un anticuerpo que une el antígeno para tamizar una genoteca de dominios VH o VL complementarios, respectivamente. Ver, p.ej. Portolano et ál, *J. Immunol* 150:880-887 (1993); Clarkson et ál., *Nature* 352:624-628 (1991).

El término "vector" utilizado en el presente documento se refiere a la molécula nucleica ácida capaz de propagar otro ácido nucleico al cual está unida. El término incluye el vector como una estructura ácido nucleica autorreproductora, así como también el vector incorporado al genoma de una célula hospedadora en el cual ha sido introducido. Ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de los ácidos nucleicos a los que están unidos operativamente. En el presente documento nos referimos a dichos vectores como "vectores de expresión".

Como se usa en el presente, "administrar" implica un método de dar una dosis de un compuesto (p. ej. un anticuerpo de anti-CD3 de la invención o un ácido nucleico codificando un anticuerpo anti-CD3 de la invención) o una composición (p.ej, una composición farmacéutica. p.ej. una composición farmacéutica incluyendo un anticuerpo anti-CD3 de la invención) a un sujeto. Las composiciones utilizadas en los métodos descritos en el presente pueden administrarse, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa, intradermal, por vía percutánea, intraarterial, intraperitonal, intralesional, intracraneal, intraarticular, intraprostática, intrapleural, intratraqueal, intranasal, intravítrea, intravaginal, intrarectal, de forma tópica, por vía intratumoral, peritoneal, subcutánea, subconjuntival, intravesicular, mucosa, intrapericárdica, intraumbilical, intraocular, oral, tópica, local, por

inhalación, por inyección, por infusión, por infusión contínua, por perfusión localizada lavando células diana directamente, por catéter, por lavado, en cremas o en composiciones lipídicas. El método de administración puede variar según diversos factores (p. ej. el compuesto o composición a administrar y la gravedad de la condición, enfermedad o trastorno bajo tratamiento).

II. COMPOSICIONES Y MÉTODOS

En parte, la invención se basa en anticuerpos anti-CD3. En ciertas representaciones, los anticuerpos anti-CD3 son multiespecíficos (es decir, biespecíficos) y, además de un CD3 o un fragmento del mismo, unen una segunda molécula biológica (es decir, un antígeno de la superficie celular, p.ej: un antígeno tumoral). Los anticuerpos de la invención son útiles, por ejemplo, para tratar o retrasar el avance de un trastorno proliferativo de células (p.ej: cáncer) o un trastorno autoinmune, o para aumentar la función inmunológica en un sujeto que sufre dicho trastorno.

A. Anticuerpos anti-CD-3 modelo

En un aspecto, la invención produce anticuerpos aislados que se unen a CD3 (p.ej: CD3ε y/o CD3γ).

Por ejemplo, en algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que

tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 301-304, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 305-308, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 184 y/o un dominio de VL que consta de una

secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 185. En otros casos, el anticuerpo de anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 293-296, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 297-300, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 186 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 187. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 40G5c, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En otro aspecto, un anticuerpo de la invención comprende (a) un

dominio VH que incluye al menos uno, al menos dos o las tres secuencias RHV VH seleccionadas a partir de (i) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1, (ii) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2, y (iii) RHV-H3 que consta de una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del N.° de ID SEC.: 3; y (b) un dominio VH que incluye al menos uno, al menos dos o las tres secuencias RHV VH seleccionadas a partir de (i) una RHV-L1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (ii) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5, y (iii) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede tener un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede tener un dominio de VH que consta de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186 y un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 40G5c, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunas situaciones, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una,

dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 181; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 182.

En ciertas representaciones, se reemplazan uno o varios aminoácidos de un anticuerpo anti-CD3 mencionado anteriormente en las siguientes posiciones RHV:

- en una RHV-H3 (N.° de ID de SEC.: 181): posiciones 1, 2, 5, 6 y 7; y
- en una RHV-L3 (N.° de ID de SEC.: 182): posiciones 1, 2, 4 y 5

En ciertas representaciones, como se estipula en el presente, los reemplazos son moderados. En algunas representaciones, se pueden realizar uno o varios de los siguientes reemplazos en cualquier combinación:

- en una RHV-H3 (N.° de ID de SEC.: 181): D1T o S; S1D o T; T1D o S; G2A o S; A2G o S; S2A o G; R5N; N5R; Y6A; A6Y; A7Y; y Y7A; y

- en una RHV-L3 (N.° de ID de SEC.: 182): K1T; T1K; Q2A; A2Q; F4A; A4F; I5A y A5I.

Por ejemplo, en algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 188 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 189. En una situación particular, el

anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 190 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 191. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3

puede ser 38E4v2, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 192 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 193. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v3, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 194 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 195. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v4, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3

con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 196 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 197. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v5, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres,

cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 198 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 199. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v6, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 200 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 201. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v7, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 202 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 203. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v8, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 204 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 205. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4v9, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 206 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 207. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 38E4c, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, cualquiera de los anticuerpos de anti-CD3 38E4v1-38E4v9 y 38E4c pueden contener al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3 y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 309-312, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que

consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 313-316, respectivamente.

En algunas situaciones, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 183; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28.

En ciertas representaciones, se reemplazan uno o varios aminoácidos de un anticuerpo anti-CD3 mencionado anteriormente en las siguientes posiciones RHV:

- en una RHV-H2 (N.° de ID de SEC.: 183): posiciones 9, 12, 13, 14, 15 y 17.

En ciertas representaciones, como se estipula en el presente, los reemplazos son moderados. En algunas representaciones, se pueden realizar uno o varios de los siguientes reemplazos en cualquier combinación:

- en una RHV-H2 (N.° de ID de SEC.: 183); S9T; T9S; N12A; A12N;

Q13D; D13Q; K14S; S14K; F15V; V15F; D17G; y G17D.

Por ejemplo, en algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 317-320, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 321-324, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al

menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 208 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 209. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser UCHT1v9, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 325-328, respectivamente, y/o al menos una (por

ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 329-332, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 210 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 211. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser UCHT1v1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 333-336, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 337-340, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej. con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 212 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 213. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser UCHT1vM1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 341-344, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 345-348, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 214 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del

90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 215. En otros casos, el anticuerpo de anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 349-352, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 353-356, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 216 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 217. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser SP34v52, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 357-360, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 361-364, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 218 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 219. En otros casos, el anticuerpo de anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 365-368, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 369-372, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 220 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 221. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 41D9a, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 373-376, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 377-380, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 222 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia

de, N.° de ID de SEC.: 223. En otros casos, el anticuerpo de anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 381-384, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 385-388, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 226 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 227. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 13A3, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo. En algunos casos, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 389-392, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4, que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 393-396, respectivamente. En algunas situaciones, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 224 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 225. En una situación particular, el

anticuerpo anti-CD3 puede ser de 13A3.v2, o un derivado o un anticuerpo relacionado clonal del mismo.

En un caso, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 que tiene un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 397-400, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 401-404, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una

identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 228 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 229. En algunas situaciones, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 405-408, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 409-412, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 230 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 231. En un caso particular, el

anticuerpo anti-CD3 puede ser de 30A1, o un derivado o un anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 413-416, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 417-420, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una

identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 232; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 233. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 30A1.v2, o un derivado o un anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de

ID de SEC.: 421-424, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4, que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 425-428, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 234234 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 235. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser h21A9, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 429-432, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 433-436, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 234234 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 237. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 21B2, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con

un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 437-440, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 441-444, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 238 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de

aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 239. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 125A1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 445-448, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las

secuencias de N.° de ID de SEC.: 449-452, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 240 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 241. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 72H6, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 453-456, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 457-460, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 242 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 243. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 19B1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 461-464, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 465-468, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 244 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.°

de ID de SEC.: 245. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 71H7, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 469-472, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 473-476, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene

al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 246 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 247. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 14C7, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de

las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 477-480, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 481-484, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 248; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 249. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 127B3, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 485-488, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 489-492, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 250 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 251. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 18F12, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 493-496, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 497-500, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o

la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 252 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 253. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 27H5-1, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 501-504, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4)

de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4, que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 505-508, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 254 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 255. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 39B7, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 509-512, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 513-516, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 256 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 257. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 40D2, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 517-520, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 521-524, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 258 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 259. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 79B7, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 525-528, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4, que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 529-532, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo

anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 260 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 261. En una situación particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser de 95A2, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos

una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 533-536, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 537-540, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 262 7/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 263. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser 118G9, o un derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En un aspecto, la invención produce un anticuerpo anti-CD3 con un dominio de unión que comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 541-544, respectivamente, y/o al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 545-548, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-CD3 puede constar de un dominio de VH incluyendo una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 264 y/o un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos con al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 265. En un caso particular, el anticuerpo anti-CD3 puede ser Rab17, o un

derivado o anticuerpo clonal del mismo.

En cualquiera de las versiones mencionadas anteriormente, se humaniza un anticuerpo anti-CD3. En una versión, un anticuerpo anti-CD3 incluye unas RHV como en cualquiera de las versiones anteriores. Además, abarca un marco receptor, p.ej. un marco de inmunoglubina humana o un marco de consenso humano.

En otro aspecto, se producen anticuerpos anti-CD3, en donde el anticuerpo abarca un VH como en todas las versiones provistas anteriormente, y un VL como en todas las versiones previas, en las que una o ambas secuencias de dominio variable incluyen modificaciones pos-traduccionales.

Otro rasgo indica que la invención produce un anticuerpo que se une al mismo epítope como un anticuerpo anti-CD3 provisto anteriormente. Por ejemplo, en ciertas versiones, se produce un anticuerpo que se une al mismo epítope que un anticuerpo anti-CD3 incluyendo un N.° de secuencia VH de ID de SEC.: 184 y un N.° de secuencia VL de ID de SEC.: 185. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une a un epítope dentro de un fragmento de CD3 (p.ej. CD3ε de humano), que consiste en aminoácidos 1-26 (N.° de ID de SEC.: 283) o 1-27 (N.° de ID de SEC.: 278) de la cadena CD3ε de humano.

En otro aspecto, la invención produce un anticuerpo que se une con un epítope CD3 único. En ciertas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 de la invención hace un contacto único con

aminoácidos de CD3ε de humano a una distancia de 3,5 ángstroms; 3,25 ángstroms; 3,00 ángstroms; 2,75 ángstroms, o menos. En algunas representaciones, se proporciona un anticuerpo que se une a un epítope que consta de uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos de CD3ε de humano a una distancia de 3,5 ángstroms; 3,25 ángstroms; 3,00 ángstroms; 2,75 ángstroms, o menos. En una versión, el anticuerpo anti-CD3 de la invención entra en contacto únicamente con aminoácidos de CD3ε a una distancia de 3,5 ángstroms o menos. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une a un epítope comprendiendo uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos de la cadena CD3ε de humano a una distancia de 3,5 ángstroms o menos. Por ejemplo, en ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une a un epítope que consiste en aminoácidos de la cadena CD3ε de humano seleccionado de GIn1, Asp2, Asn4, Glu6 y Met7. En una versión en particular, en anticuerpo anti-CD3 se une a un epítope que incluye Glu6 específicamente. En otras versiones particulares, se provee un anticuerpo que no se une a un epítope que incluye aminoácido Glu5 de la cadena CD3ε de humano. En otras versiones particulares, se provee un anticuerpo que no se une a un epítope que incluye aminoácidos Gly3 y Glu5 de la cadena CD3ε de humano.

Se puede determinar un epítope anti-CD3 por un anticuerpo anti-CD3 unido a fragmentos péptídicos del epítope.

Alternativamente, un epítope anti-CD3 mediante puede determinarse mediante mutagénesis por escaneo de alanina. En una representación, una reducción en la unión de un anticuerpo anti-CD3 a un CD3 mutado por un porcentaje de 20%, 30%, 50%, 80% o más indica que el residuo del aminoácido del CD3 mutado en un ensayo de mutagénesis por escaneo de alanina es un residuo de epítipe para ese anticuerpo anti-CD3. Alternativamente, un epítope anti-CD3 puede determinarse mediante espectrometría de masas. En algunas versiones, el epítope se determina por cristalografía (por ejemplo, métodos cristalográficos descriptos en los Ejemplos).

En algunas versiones, el epítope, tal como se establece por cristalografía, se determina utilizando aminoácidos Q1-M7 de CD3. En algunas versiones, el epítope, tal como se establece por cristalografía, se determina utilizando aminoácidos QDGNEEMGGITQTPYK (N.° de ID de SEC.: 284) de CD3.

En algunas versiones, el epítope, tal como se estableció por cristalografía, puede llevarse a cabo combinando el anticuerpo anti-CD3 Fab, disuelto en 0,15 m de NaCl, 25 mM tris, pH de 7,5 en 10 mg/mL, con un exceso molar del doble (1 mg) del péptido del complejo CD3ε y detectando inicialmente una matriz dispersa de precipitantes en un formato de difusión de vapor. Los cristales optimizados pueden desarrollarse en una mezcla 1:1 con una solución de depósito con 70% de v/v de metilpentano, y

0,1 m de tampón HEPES a un pH de 7,5. El depósito puede utilizarse como crioprotector. Los cristales pueden transferirse a temperatura criogénica por inmersión súbita en nitrógeno líquido.

Los datos de difracción de cristales pueden recopilarse en línea de haz del Advanced Photon Source 22ID, utilizando un detector CCD MAR300. Las defracciones registradas pueden integrarse y ampliarse utilizando el programa HKL2000.

La estructura puede escalonarse por el método de reemplazo molecular (MR) utilizando el programa Phaser. Por ejemplo, el modelo de búsqueda de MR es una sub-unidad Fab derivada de una estructura cristalina del complejo HGFA/Fab (código PDB: 2R0L). El péptido de complejo CD3ε se desarrolla en la estructura basada en un mapa Fo-Fc. Como consecuencia, la estructura puede refinarse utilizando los programas REFMAC5 y PHENIX, implementando las funciones objetivo de probabilidad, el método de refinamiento de factor-B individual anisotrópico y el método de refinamiento TLS, para lograr la convergencia.

En otras versiones particulares, se produce un anticuerpo que incluye un paratopo que se une al mismo epítope que un anticuerpo anti-CD3 incluido en el presente. Por ejemplo, en ciertas versiones, se desarrolla un anticuerpo que se une al mismo epítope que un parotopo de anticuerpos anti-CD3 incluyendo aminoácidos que toman contacto a una distancia de

3,5 ángstroms o menos. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une al mismo epítope que un paratopo de anticuerpo anti-CD3 que consiste en aminoácidos de la región VH del anticuerpo anti-CD3 seleccionado del grupo, incluyendo 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr y 98Ser. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une al mismo epítope que un paratopo de anticuerpo anti-CD3, que consiste en uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos de la región VH de un anticuerpo anti-CD3 seleccionado del grupo que incluye 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr y 98Ser. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une al mismo epítope que un paratopo de anticuerpo anti-CD3, que consiste en aminoácidos de la región VL de un anticuerpo anti-CD3 seleccionado del grupo, incluyendo 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr y 92Phe, 94Leu y 96Arg. En ciertas versiones, se provee un anticuerpo que se une al mismo epítope que un paratopo de anticuerpo anti-CD3, que consiste en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete aminoácidos de la región VL de un anticuerpo anti-CD3 seleccionado del grupo, incluyendo 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr, 92Phe, 94Leu y 96Arg. En una versión opcional, se proporciona un anticuerpo que no se une al mismo epítope que un paratopo de anticuerpo anti-CD3, el cual consta de aminoácidos de la región VL, incluyendo 91Ser. Un aspecto adicional de la invención indica que, de acuerdo a cualquiera de las versiones mencionadas anteriormente, un

anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo monoclonal que consiste en un anticuerpo humano, humanizado o quimérico. En una versión, un anticuerpo anti-CD3 es un fragmento de anticuerpo, por ejemplo: un Fv, Fab, Fab', scFv, diacuerpo, o un fragmento de $F(ab')_2$. En otra versión, el anticuerpo es de largo completo, es decir, un anticuerpo IgG intacto (por ej: un anticuerpo IgG1 intacto) u otra clase anticuerpo o isotopo según lo aquí contemplado.

Como aspecto adicional, de acuerdo a cualquiera de las versiones mencionadas anteriormente, un anticuerpo anti-CD3 puede incorporar cualquiera de estas características, individualmente o en combinación, tal como se describe en las Secciones 1-7 debajo.

1. Afinidad del Anticuerpo

En determinadas representaciones, un anticuerpo provisto aquí tiene una constante de disociación (Kd) de ≤1μM, ≤ 100 nm, ≤10 nm, ≤1 nm, ≤0,1 nm, ≤0,01 nm, o ≤ 0,001 nm (p. ej.: 10^{-8} M o menos, p. ej.: de 10^{-8}M a 10^{-13} M, p. ej.: de 10^{-9}M a 10^{-13} M).

En una representación, Kd se mide con un ensayo de unión de antígenos radiomarcados (RIA). En una representación, se lleva a cabo un RIA junto con la versión Fab de un anticuerpo de interés y su antígeno. Por ejemplo, la afinidad de unión de la solución de Fabs para antígenos se mide equilibrando Fab con

una concentración mínima de un antígeno marcado (^{125}I) en presencia de una titulación en serie de antígenos sin marcar y capturando antígenos unidos con una placa recubierta de anticuerpos anti-Fab (ver, p.ej., Chen et ál., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). Con el fin de establecer las condiciones para el ensayo, las placas de pozo múltiple MICROTITER® (termo-científicas) son cubiertas durante la noche con 5 ug/mL de anticuerpos anti-Fab de captura (Laboratorios Cappel) en 50 mM de carbonato de sodio (pH de 9,6), y consecutivamente bloqueadas con 2% de Albúmina del Suero Bovino (p/p) en PBS entre dos y cinco horas a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C). En el caso de una placa no absorbente (Nunc #269620), los antígenos [^{125}I] de 100 pM o 26 pM se mezclan con diluciones en serie de un Fab de interés (p. ej. consistentes con la evaluación del anticuerpo anti-VEGF, Fab-12, en Presta et ál., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). Luego, el Fab de interés se incuba toda la noche; sin embargo, el proceso de incubación puede continuar por un período más largo (p.ej de aproximadamente 65 horas) para garantizar que se alcance el equilibrio. Posteriormente, las mezclas se transfieren a la placa capturadora para ser incubadas a temperatura ambiente (p.ej. durante una hora). Luego, se quita la solución y se enjuaga la placa ocho veces con 0,1% de polisorbato 20 (TWEEN-20®) en PBS. Cuando las placas están secas, se agregan 150

µl/pozo de centelleo (MICROSCINT-20 ™; Packard), y las placas se recuentan con un contador gama TOPCOUNT ™ (Packard) durante diez minutos. Las concentraciones de cada Fab que proporcionan 20% de unión máxima o menos son seleccionadas para implementarlos en ensayos de unión competitivos.

De acuerdo a otra representación, se mide la Kd utilizando un ensayo de resonancia plasmónica de superficie BIACORE® Por ejemplo, un ensayo que utiliza BIACORE®-2000 o un BIACORE ®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) se realiza a 25°C con chips CM5 de antígenos inmovilizados a ~10 unidades de respuesta (RU). En una representación, los chips de biosensores de dextrano carboximetilado (CM5, BIACORE, Inc.), se activan con *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropilamina)-hidrocloruro de carbodiimida (EDC) y *N-hidroxisuccinimida* (NHS) conforme a las instrucciones del proveedor. El antígeno se diluye con 10 mM de acetato de sodio, pH de 4,8, a 5 µg/ml (~0,2 µM) antes de inyectar a una velocidad de flujo de 5 µl/minuto para conseguir aproximadamente 10 unidades de respuesta (RU) de proteínas unidas. Luego de la inyección en el antígeno, se inyecta 1 M de etanolamina a los grupos no reaccionados de bloqueo. En el caso de mediciones cinéticas, se inyectan diluciones en serie de Fab duplicadas (0,78 nM a 500 nM9 en PBS con 0,05% de polisorbato 20 (TWEEN-20™) surfactante (PBST) a 25°C en una velocidad de flujo de aproximadamente 25 µl/min. Las tasas de asociación

(k_{on}) y disociación (k_{off}) se calculan utilizando un modelo de unión Langmuir simple individual (BIACORE ® Evaluation Software- versión 3.2), adaptando simultáneamente los sensogramas de asociación y disociación. La constante de disociación de equilibrio (Kd) se calcula como la proporción k_{on}/k_{off}. Ver, por ejemplo, Chen et ál., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Si la constante de asociación excede106M^{-} 1s^{-}1 del ensayo de resonancia plasmónica de superficie mencionado anteriormente, la constante de asociación puede determinarse utilizando una técnica de enfriamiento fluorescente que mide el aumento o disminución en la intensidad de emisión de fluorescencia (excitación = 295 nm; emisión = 340 nm, paso de banda de 16 nm) a 25^{o}C de un anticuerpo anti-antígeno de 20 nM (forma Fáb) en PBS, pH de 7,2 en presencia de crecientes concentraciones de antígeno medidas en un espectrómetro, tal como un espectrofotómetro equipado por el método de parada de flujo (instrumentos Aviv) o un espectrofotómetro SLM-AMINCO TM (TermoEspectrónico) de serie 8000 con una cubeta revuelta.

2. Fragmentos de anticuerpos

En determinadas representaciones, un anticuerpo provisto en el presente es el fragmento de un anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpos incluyen pero no se limitan a fragmentos Fab, Fab’,

Fab'-SH, F(ab')2, Fv y scFv, y otros fragmentos que se describen a continuación. Para una revisión de ciertos fragmentos de anticuerpos, vea Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Para una revisión de los fragmentos scFv, vea, p. ej., Pluckthün, en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, Nueva York), págs. 269-315 (1994); vea también WO 93/16185; y las patentes de EE.UU. N.° 5.571.894 y 5.587.458. Para una discusión de los fragmentos Fab y F(ab')2 que comprenden los residuos epítopos de unión con el receptor de recuperación y que aumentaron la vida media in vivo, vea la patente de EE.UU. N.° 5.869.046).

Los diacuerpos son fragmentos de anticuerpos con dos sitios de unión de antígenos que pueden ser bivalentes o biespecíficos. Vea, por ejemplo, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); y Hollinger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). Los tricuerpos y tetracuerpos también se describen en Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

Los anticuerpos de un solo dominio son fragmentos de anticuerpos que comprenden todo el dominio variable de una cadena pesada o una parte de él o todo el dominio de una cadena liviana de un anticuerpo o una parte de él. En ciertas representaciones, un anticuerpo de un solo dominio es un

anticuerpo humano de un solo dominio (Domantis, Inc., Waltham, MA; vea, p. ej., la patente de EE.UU. N.° 6.248.516 B1).

Los fragmentos de anticuerpos se pueden hacer mediante diversas técnicas, que incluyen pero no se limitan a la digestión proteolítica de anticuerpos intactos, así como la producción de células anfitrionas recombinantes (p. ej. E. coli o fago), tal como se describe en este documento.

3. Anticuerpos quiméricos y humanizados

En determinadas representaciones, un anticuerpo provisto en el presente es un anticuerpo quimérico. Se describen ciertos anticuerpos quiméricos, p. ej., en la patente de EE.UU. N.° 4.816.567; y Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). En un ejemplo, un anticuerpo quimérico consta de una región variable no humana (p. ej., una región variable derivada de un ratón, una rata, un hámster, un conejo, o un primate no humano, como un mono) y una región constante humana. En otro ejemplo, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo con conmutación de clase en el que la clase o subclase se ha modificado respecto de la del anticuerpo primario. Los anticuerpos quiméricos incluyen fragmentos de unión de antígenos de los mismos.

En determinadas representaciones, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo humanizado. Generalmente, un anticuerpo no humano es

humanizado para reducir la inmunogenicidad a los seres humanos, al tiempo que mantiene la especificidad y afinidad del anticuerpo parental no humano. Por lo general, un anticuerpo humanizado consta de uno o más dominios variables en los que las HVR, p. ej., las CDR (o partes de las mismas) derivan de un anticuerpo no humano, y las FR (o partes de las mismas) derivan de secuencias de anticuerpos humanos. Un anticuerpo humanizado opcionalmente puede abarcar al menos una porción de una región constante humana. En algunas representaciones, algunos residuos de la FR en un anticuerpo humanizado se sustituyen con los correspondientes residuos de un anticuerpo no humano (p. ej., el anticuerpo del que derivan los residuos de la HVR), p. ej., para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad de los anticuerpos.

Los anticuerpos humanizados y los métodos para hacerlos se revisan p. ej., en Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), y se describen, p. ej., en Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); las patentes de EE.UU. N.° 5.821.337, 7.527.791, 6.982.321, y 7.087.409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005) (describen la región que determina la especificidad [SDR]); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (describe "recubrimiento"); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (describe "intercambio de FR"); y Osbourn et al.,

Methods 36:61-68 (2005) y Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (describe el enfoque de "selección guiada" al intercambio de FR).

Las regiones de estructura humana que pueden ser utilizadas para humanización incluyen, pero no se limitan a: regiones del marco seleccionadas utilizando el método "más adecuado" (vea, p. ej., Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); regiones del marco derivadas de la secuencia de consenso de anticuerpos humanos de un subgrupo particular de regiones variables de cadena pesada o liviana (vea p. ej., Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); y Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); regiones del marco humanas maduras (mutadas somáticamente) o regiones del marco germinal humano (vea p. ej., Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); y regiones del marco derivadas de genotecas de FR de detección (vea p. ej., Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) y Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

4. Anticuerpos humanos

En determinadas representaciones, un anticuerpo provisto en el presente es un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante el uso de varias técnicas conocidas en la materia. Los anticuerpos humanos se describen a grandes rasgos en van Dijk y van de Winkel, *Curr. Opin. Farmacol.* 5:

368-74 (2001) y Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

Los anticuerpos humanos pueden ser preparados mediante la administración de un inmunógeno a un animal transgénico que haya sido modificado para producir anticuerpos humanos intactos o anticuerpos intactos con regiones variables humanas en respuesta a un desafío antigénico. Estos animales suelen contener la inmunoglobulina humana loci, o una parte de ella, que sustituye a la inmunoglobulina loci endógena, o que se presenta extracromosomalmente o se integra de forma aleatoria en los cromosomas del animal. En estos ratones transgénicos, la inmunoglobulina endógena loci generalmente ha sido inactivada. Para la revisión de los métodos para la obtención de anticuerpos humanos de animales transgénicos, vea Lonberg, Nat. *Biotech.* 23:1117-1125 (2005). Vea también, p. ej., las patentes de EE.UU. N.° 6.075.181 y 6.150.584 que describen la tecnología XENOMOUSETM; la patente de EE.UU. N.° 5.770.429 que describe la tecnología HuMab®; la patente de EE.UU. N.° 7.041.870 que describe la tecnología K-M MOUSE® y la publicación de presentación de patente de EE.UU. N.° 2007/0061900, que describe la tecnología VelociMouse®). Las regiones variables humanas de anticuerpos intactos generados por estos animales pueden sufrir más modificaciones, p. ej., combinándolas con una región constante humana diferente.

Los anticuerpos humanos también pueden hacerse por métodos basados en hibridomas. También se han descrito las líneas celulares de mieloma humano y heteromielona humano-ratón para la producción de anticuerpos monoclonales humanos. (Vea, p. ej., Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pág. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987); y Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) Los anticuerpos humanos generados mediante la tecnología de hibridomas de células B humanas también se describen en Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Otros métodos incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.° 7.189.826 (que describe la producción de anticuerpos IgM monoclonales humanos de líneas celulares hibridomas) y Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (que describe los hibridomas humanos-humanos). La tecnología de hibridomas humanos (tecnología Trioma) también se describe en Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) y Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

Los anticuerpos humanos también pueden generarse aislando secuencias de dominio variable de clones Fv seleccionados de genotecas de exhibición de fagos derivados de humanos. Tales secuencias de dominio variable pueden combinarse con un dominio

constante humano deseado. A continuación se describen las técnicas para la selección de anticuerpos humanos de genotecas de anticuerpos.

5. Anticuerpos derivados de genotecas

Los anticuerpos de la invención pueden ser aislados seleccionando genotecas combinatorias de anticuerpos con la actividad o las actividades deseadas. Por ejemplo, una variedad de métodos son conocidos en la materia por generar genotecas de exhibición de fagos y seleccionar esas genotecas para los anticuerpos que reúnan las características de unión deseadas. Se revisan tales métodos, p. ej., en Hoogenboom et al. en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) y se describen p. ej., en the McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, en *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

En ciertos métodos de exhibición de fagos, repertorios de genes

de VH y VL son clonados por separado mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y recombinados aleatoriamente en las genotecas de fagos, que luego pueden ser examinadas para fagos de unión de antígenos tal como se describe en Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Generalmente, los fagos presentan fragmentos de anticuerpos, ya sea fragmentos de cadena simple Fv (scFv) o fragmentos Fab. Las genotecas de fuentes inmunizadas proporcionan anticuerpos de alta afinidad al inmunógeno sin el requisito de desarrollo de hibridomas. Por otra parte, el repertorio no tratado previamente puede clonarse (p. ej., del ser humano) para proporcionar una fuente única de anticuerpos a una amplia variedad de antígenos propios y no propios sin ningún tipo de inmunización, tal como se describe en Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993). Finalmente, las genotecas no tratadas previamente pueden también hacerse sintéticamente por clonación de los segmentos no reordenados del gen V de las células madre y usando los iniciadores de PCR que contienen una secuencia aleatoria para codificar las regiones CDR3 altamente variables y lograr un reordenamiento in vitro, tal como se describe en Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Las publicaciones de patentes que describen las genotecas de fagos de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo: patente de EE.UU N.° 5.750.373, y las patentes de publicación de EE.UU N.° 2005/0079574,

2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, y 2009/0002360.

Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos aislados de las genotecas de anticuerpos humanos se consideran anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpos humanos en este documento.

6. Anticuerpos multiespecíficos

En cualquiera de los aspectos anteriores, el anticuerpo anti-CD3 que se proporciona en este documento, por ejemplo, es un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos multiespecíficos son anticuerpos monoclonales que tienen especificidades de unión para al menos dos sitios diferentes. En ciertas representaciones, los anticuerpos biespecíficos pueden unirse a dos epítopes diferentes de CD3 (p. ej., CD3ε o CD3γ). En ciertas representaciones, una de las especificidades de unión es para CD3 (p. ej., CD3ε o CD3γ) y la otra es para cualquier otro antígeno (p. ej., una segunda molécula biológica, p. ej., un antígeno celular de superficie, p. ej., un antígeno tumoral). Por consiguiente, un anticuerpo biespecífico anti-CD3 puede tener especificidades de unión para CD3 y una segunda molécula biológica, como una segunda molécula biológica (p. ej., un antígeno tumoral) incluido en la tabla 1 y descrito en la publicación de EE.UU. N.° 2010/0111856.

TABLA 1. Receptores de los antígenos tumorales de los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 de la invención

CD20	CD79a	ETBR	IL13Ralpha 2	M-CSF	P2X5	SSX-2
0772P	CD79b	proteína de fusión ETV6-AML1	IL20Rα	MCSP	p53	SSX-4
adipofilina	Cdc27	EZH2	carboxilesterasa intestinal	mdm-2	PAP	STEAP1
AIM-2	CDK4	FcRH1	IRTA2	MDP	PAX5	STEAP1
ALDH1A1	CDKN2A	FcRH2	Calicreína 4	ME1	PBF	STEAP2
alfa actinina 4	CEA	FcRH5	KIF20A	Melan-A / MART-1	PMEL17	survivina
alfafetoproteína	CLL1	FLT3-ITD	KK-LC-1	Meloe	proteína de fusión pml-RARalpha	proteína de fusión SYT-SSX1 o -SSX2
Anfiregulina	CLPP	FN1	KM-HN-1	MMP-2	PRAME	TAG-1
ARTC1	COA-1	G250 / MN / CAIX	K-ras	MMP-7	PRDX5	TAG-2
ASLG659	CPSF	GAGE-1,2,8	LAGE-1	MPF	PSCA	Telomerasa
ASPHD1	CRIPTO	GAGE-3,4,5,6,7	Proteína de fusión LDLR-fucosiltransferasa AS	MRP4	PSCA hlg	TENB2

B7-H4	Cw6	GDNF-Ra1	Lengsin	MSG783	PSMA	TGF-betaRII
BAFF-R	CXCR5	GEDA	LGR5	MUC1	PTPRK	TMEFF1
BAGE-1	CXORF61	GFRA1	LY64	MUC5AC	RAB38 / NY-MEL-1	TMEM118
BCLX (L)	ciclina D1	glipicano-3	Ly6E	mucina	RAGE-1	TMEM46
Proteína de fusión BCR-ABL (b3a2)	Ciclina A1	GnTVf	Ly6G6D	MUM-1f	RBAF600	TRAG-3
beta-catenina	Proteína de fusión dek-can	gp100 / Pmel17	LY6K	MUM-2	RET	Triosafosfato isomerasa
BING-4	DKK1	GPC3	LYPD1	MUM-3	RGS5	TRP-1 / gp75
B-RAF	DR1	GPNMB	MAGE-A1	Miosina tipo I	RhoC	TRP-2
Brevicano	DR13	GPR172A	MAGE-A10	NA88-A	RNF43	TRP2-INT2
CALCA	E16	GPR19	MAGE-A12	Napi2b	RNF43	TrpM4
CASP-5	EDAR	GPR54	MAGE-A2	NCA	RU2AS	Tirosinasa
CASP-8	EFTUD2	HAVCR1	MAGE-A3	neo-PAP	SAGE	tirosinasa
CD19	Factor de elongación 2	HER2	MAGE-A4	NFYC	secernin 1	VEGF
CD21	ENAH (hMena)	HER-2 / neu	MAGE-A6	N-ras	Sema 5b	WT1

CD22	EpCAM	HERV-K-MEL	MAGE-A9	NY-BR-1	SIRT2	XAGE-1b/GAGED2a
CD33	EphA3	HLA-DOB	MAGE-C1	NY-ESO-1/LAGE-2	SLC35D3	EGFR-T790M;
CD45	EphB2R	hsp70-2	MAGE-C2	OA1	SNRPD1	BMPR1B
CD70	Epiregulin	IDO1	mamaglobin a-A	OGT	SOX10	
CD72	EGFR	IGF2B3	MART2	OS-9	Sp17	
EGFR-G719A	EGFR-G719C;	EGFR-G719S;	EGFR-L858R	EGFR-S768I	EGFR-L861Q	

El anticuerpo anti-CD3 bispecífico (p. ej., uno de los anticuerpos anti-CD3 descrito anteriormente) puede tener especificidades de unión para CD3 y una segunda molécula biológica como un antígeno leucocitario humano (HLA)-complejo péptido presentado en la superficie celular por MHC. El anticuerpo biespecífico anti-CD3 (p. ej., cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 descritos anteriormente) puede tener especificidades de unión para CD3 y una segunda molécula biológica que comprende un complejo HLA-péptido seleccionado del grupo constituido por 0772P (CA125, MUC16; GenBank n.° de adhesión AF36148); adipofilina (Perilipina-2, proteína

relacionada con la diferenciación adiposa, ADRP, ADFP, MGC10598; secuencia de referencia NCBI: NP_001113.2); AIM-2 (ausente en melanoma 2, PYHIN4, proteína inducible por interferón AIM2; secuencia de referencia NCBI: NP_004824.1); ALDH1A1 (aldehido deshidrogenasa familia 1, miembro A1, ALDH1, PUMB1, retinaldehido deshidrogenasa 1, ALDC, ALDH-E1, ALHDII, RALDH 1, CE 1.2.1.36, ALDH11, HEL-9 HEL-S-53e, HEL12, RALDH1, acetaldehido deshidrogenasa 1, aldehido deshidrogenasa 1, soluble, aldehido deshidrogenasa, hígado citosólico, ALDH clase 1, proteína luminal epidídimo 12, proteína luminal epidídimo 9, proteína de unión del esperma secretora del epidídimo Li 53e, retinal deshidrogenasa 1, RalDH1, aldehido deshidrogenasa familia 1 miembro A1, aldehido deshidrogenasa, citosólica, CE 1.2.1; secuencia de referencia NCBI: NP_000680.2); alfa-actinina-4 (ACTN4 actinina, Alfa 4, FSGS1, 1 de glomeruloesclerosis segmentaria focal, alfa-actinina 4 no muscular, proteína de unión cruzada F-actina, FSGS, actinina-4, actinina Alpha4 isoforma, alfa-actinina-4; secuencia de referencia NCBI: NP_004915.2); alfa-fetoproteína (AFP, HPAFP, FETA, alfa-1-fetoproteína, alfa-fetoglobulina, alfa-1-fetoproteína, alfa-fetoglobulina, HP; GenBank: AAB58754.1); Anfiregulina (AREG, SDGF, Factor de crecimiento derivado de schwanoma, factor de crecimiento derivado de las células del colorecto, AR, CRDGF; GenBank: AAA51781.1); ARTC1 (ART1, ADP-

Ribosiltransferasa 1, Mono (ADP-ribosil) transferasa 1, ADP-Ribosiltransferasa C2 y C3 tipo toxina 1, ART2, CD296, RT6, ADP-Ribosiltransferasa 2, NAD ligado a GPI (+)--arginina ADP-Ribosiltransferasa 1, EC 2.4.2.31, antígeno de CD296; NP); ASLG659; ASPHD1 (aspartato beta-hidroxilasa que contiene 1 dominio, aspartato beta-hidroxilasa que contiene dominio de proteína 1, EC 1.14.11.-, EC 1.14.11; GenBank: AAI44153.1); B7-H4 (VTCN1, inhibidor de activación de células T 1 que contiene dominio V-Set, B7H4, miembro de la superfamilia B7 1, proteína inmunitaria coestimuladora B7-H4, B7h.5, molécula coestimuladora de células T B7x, B7S1, B7X, VCTN1, H4, B7 miembro de la familia, PRO1291, B7 miembro de la familia, H4, molécula coestimuladora de células T B7x, inhibidor de activación de células T 1 que contiene dominio V-Set, proteína B7S1; GenBank: AAZ17406.1); BAFF-R (TNFRSF13C, superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral, miembro 13C, BAFFR, receptor del factor de activación de células B, receptor BAFF, receptor 3 BLyS, CVID4, BROMIX, CD268, receptor del factor de activación de células B, prolixin, miembro de la superfamilia receptora del factor de necrosis tumoral 13C, BR3, antígeno de CD268; secuencia de referencia NCBI: NP_443177.1); BAGE-1; BCLX (L); proteína de fusión BCR-ABL (b3a2); beta-catenina (CTNNB1 catenina (proteína asociada a la caderina), Beta 1, 88kDa, CTNNB, MRD19, catenina (proteína asociada a la caderina), Beta

1 (88kD), armadillo, beta catenina-1; GenBank: CAA61107.1); BING-4 (WDR46, WD repetir dominio 46, C6orf11, BING4, proteína BING4 con repetición de WD, cromosoma 6 marco abierto de lectura 11, FP221, UTP7, proteína 46 con repetición de WD; NP); BMPR1B (receptor tipo IB de proteínas morfogenéticas de hueso, acceso de Genbank n.° NM_00120; NP); B-RAF (Brevican (BCAN, BEHAB, acceso de Genbank n.° AF22905); Brevican (BCAN proteoglicano Condroitín sulfato 7, proteína de unión Hyaluronan enriquecida cerebro, BEHAB, CSPG7, Brevican de proteoglicanos, proteína base Brevican, sulfato de condroitina Proteoglycan BEHAB; GenBank: AAH27971.1); CALCA (polipéptido alfa relacionado a polipéptido, CALC1, calcitonina 1, calcitonina, alfa-tipo CGRP, péptido Calcitonin relacionado al gen I, CGRP-I, CGRP, CGRP1, CT, KC, polipéptido relacionados con calcitonina y calcitonina, alfa, katacalcin; NP); CASP-5 (CASP5, caspasa 5, cisteína peptidasa relacionada a apoptosis, caspasa 5, cisteína-proteasa relacionada a apoptosis, proteasa ICH-3, proteasa TY, ICE (rel)-III, III ICE (rel), ICEREL-III, ICH-3, caspasa-5, TY proteasa, CE 3.4.22.58, ICH3, EC 3.4.22; NP); CASP-8; CD19 (CD19 - antígeno del linfocito b CD19 isoforma 2 precursor, B4, CVID3 [Homo sapiens], secuencia de referencia NCBI: NP_001761.3); CD20 (CD20 - antígeno de linfocitos b CD20, 4-dominios que atraviesan la membrana, subfamilia A, miembro 1, B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2,

S7; Secuencia de Referencia NCBI: NP_690605.1); CD21 (CD21 (CR2 (receptor de complemento o C3DR (receptor de C3d/Epstein Barr virus) o acceso de Genbank Hs.73792 n.° M2600); (CD22 (B-célula receptor CD22-B isoforma, BL-CAM Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814, acceso de Genbank n.° AK02646); CD22; CD33 (molécula CD33, antígeno CD33 (Gp67), ácido siálico vinculante Ig-símil lectina 3, ácido siálico vinculante Ig-símil lectina 3, SIGLEC3, gp67, SIGLEC-3, células mieloides superficie antígeno CD33, p67, Siglec-3, antígeno CD33; GenBank: AAH28152.1); CD45; CD70 (CD70 - superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligando) miembro 7; antígeno de superficie CD70; Antígeno Ki-24; CD27 Ligando; CD27-L; miembro de la superfamilia de tumor necrosis factor ligand 7; NCBI secuencia de referencia para la especie homo sapiens: NP_001243.1); CD72 (CD72 (antígeno de diferenciación celular B CD72, Lyb-; 359 aa, pI: 8.66, MW: 40225 TM: 1 [P] Cromosoma del gen: 9p13.3, acceso de Genbank n.° NP_001773.); CD79a (CD79a (CD79A, CD79a, asociada a la inmunoglobulina alfa, una proteína específica de células B que covalentemente interactúa con beta Ig (CD79B) y forma un complejo en la superficie con las moléculas de Ig M, transmite una señal implicados en la diferenciación de células B), pI: 4.84, MW: 25028 TM: 2 [P] Cromosoma del gen: 19q13.2, acceso a Genbank n.° NP_001774.1); CD79b (CD79b (CD79B, CD79b, IGb (asociada a la inmunoglobulina beta), B29, acceso a Genbank n.°

NM_000626 o 1103867); Cdc27 (ciclo de división celular 27, D0S1430E, D17S978E, subunidad 3 de complejo de promoción de anafase, subunidad 3 de complejo de promoción de anafase, ANAPC3, APC3, CDC27Hs, H-NUC, homólogo del CDC27, homólogo del ciclo 27 de división celular (S. Cerevisiae), HNUC, NUC2, complejo de promoción de anafase, proteína 3, homólogo del ciclo 27 de división celular, homólogo de proteína 27 del ciclo de división celular, homólogo del Nuc2; GenBank: AAH11656.1); Cdk4 (quinasa dependiente de ciclina 4, quinasa de proteína de división de células 4, PSK-J3, CE 2.7.11.22, CMM3, EC 2.7.11; Secuencia de Referencia NCBI: NP_000066.1); CDKN2A (Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina, MLM, CDKN2, MTS1, Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (Melanoma, P16, Inhibe CDK4), Inhibidor A de quinasa 4 dependiente de ciclina, Supresor 1 de tumores múltiples, CDK4I, MTS-1, CMM2, P16, ARF, INK4, INK4A, P14, P14ARF, P16-INK4A, P16INK4, P16INK4A, P19, P19ARF, TP16, Inhibidor CDK4 P16-INK4, Reguladores beta negativos de ciclo celular, p14ARF, p16-INK4, p16-INK4a, p16INK4A, p19ARF; NP); CEA; CLL1 (CLL-1 (CLEC12A, MICL, y DCAL, codifica un miembro de la superfamilia de dominio lectina tipo C/similar a lectina tipo C (CTL/CTLD). Los miembros de esta familia comparten un pliegue proteico y tienen distintas funciones, tales como adhesión de las células, señalización célula-célula, recambio de glucoproteína y funciones en la

respuesta inflamatoria e inmune. La proteína codificada por este gen es una reguladora negativa de la función granulocito y monocito. Se han descrito variantes del transcrito de este gen con empalme alternativo, pero no se ha determinado la naturaleza en toda su extensión de algunas de estas variantes. El gen está relacionado de cerca con otros miembros de la superfamilia CTL/CTLD en la región del complejo de genes asesinos naturales en el cromosoma 12p13 (Drickamer K Curr. Opin. Struct. Biol. 9):585-90; van Rhenen A, et ál, Blood 110):2659-66; Chen CH, et ál. Blood 107):1459-67; Marshall AS, et ál. Eur. J. Immunol. 36):2159-69; Bakker AB, et ál Cancer Res. 64 :8443-50; Marshall AS, et ál J. Biol. Chem. 279 :14792-80. Se ha demostrado que CLL-1 es un receptor transmembrana de tipo 2 que comprende un único dominio similar a lectina tipo C (no se prevé que el mismo se una al calcio o al azúcar), la región del tallo, un dominio transmembrana y una cola citoplásmica corta que contiene un motivo ITIM); CLPP (Subunidad proteolítica de peptidasa de matriz mitocondrial caseinolítica, Endopeptidasa Clp, EC 3.4.21.92, PRLTS3, Proteasa ClpAP dependiente de ATP (E. Coli), Homólogo ClpP (Proteasa caseinolítica, Dependiente de ATP, Subunidad proteolítica, E. Coli), Peptidasa caseinolítica ClpP, Dependiente de ATP, Subunidad proteolítica homóloga (E. Coli), Proteasa caseinolítica ClpP, Dependiente de ATP, Subunidad

proteolítica homóloga (E. Coli), humana, Subunidad proteolítica, Proteasa ClpAP dependiente de ATP, Subunidad proteolítica, Humana, Peptidasa caseinolítica ClpP dependiente de ATP, Subunidad proteolítica, Peptidasa caseionolítica ClpP, Dependiente de ATP, Subunidad proteolítica homóloga, Subunidad proteolítica de proteasa Clp dependiente de ATP putativo, Mitocondrial; NP); COA-1; CPSF; CRIPTO (CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma, acceso de Genbank n.° NP_003203 o NM_00321); Cw6; CXCR5 CXCR5 (receptor 1 de linfoma de Burkitt, un receptor acoplado con proteína G que es activado por la quimioquina CXCL13, cumple funciones en la migración de linfocitos y defensa humoral, tiene un rol en la infección HIV-2 y quizás en desarrollo de SIDA, linfoma, mieloma y leucemia); 372 aa, pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7 [P] Cromosoma del gen: 11q23.3, acceso Genbank n.° NP_001707.); CXORF61 CXORF61 - cromosoma X marco abierto de lectura 61[Homo sapiens], Referencia de secuencia NCBI: NP_001017978.1); ciclina D1 (CCND1, BCL1, PRAD1, D11S287E, CLL de células B/Linfoma 1, Proteína de linfoma 1 de células B, Oncogene BCL-1, Oncogene PRAD1, Ciclina D1 (PRAD1: Adenomatosis paratiroidea 1), Ciclina D1 específica de G1/S, Adenomatosis paratiroidea 1, U21B31, Ciclina D1 específica de G1/S, BCL-1; Referencia de secuencia NCBI : NP_444284.1); Ciclina-A1 (CCNA1, CT146, Ciclina A1; GenBank: AAH36346.1);

proteína de fusión dek-can; DKK1 (Inhibidor 1 de vía de señalización Dickkopf WNT, SK, hDkk-1, Homólogo 1 Dickkopf (Xenopus Laevis), Homólogo Dickkopf 1 (Xenopus Laevis), DKK-1, Homólogo Dickkopf 1, Proteína 1 relacionada con Dickkopf, Símil Dickkopf-1, Proteína 1 símil Dickkopf, Proteína 1 relacionada con Dickkopf, Dickkopf-1, Dkk-1; GenBank: AAQ89364.1); DR1 (Regulador descendiente de transcrito 1, enlace TBP (Cofactor negativo 2), Cofactor negativo 2-Beta, Fosfoproteína asociada con proteína con enlace TATA, NC2, NC2-BETA, Proteína Dr1, NC2-beta, Regulador descendiente de transcrito 1; Referencia de secuencia NCBI: NP_001929.1); DR13 (Complejo mayor de histocompatibilidad, Clase II, DR Beta 1, HLA-DR1B, DRw10, DW2.2/DR2.2, SS1, DRB1, HLA-DRB, Antígeno de histocompatibilidad HLA Clase II, Cadena DR-1 Beta, Antígeno de leucocito humano DRB1, Antígeno linfocito DRB1, Antígeno MHC Clase II, Cadena MHC Clase II HLA-DR Beta 1, Glucoproteína de superficie celular MHC Clase II HLA-DR, MHC Clase II HLA-DRw10-Beta, DR-1, DR-12, DR-13, DR-14, DR-16, DR-4, DR-5, DR-7, DR-8, DR-9, DR1, DR12, DR13, DR14, DR16, DR4, DR5, DR7, DR8, DR9, DRw11, DRw8, HLA-DRB2, Clon P2-Beta-3, Antígeno DRB1*1 MHC Clase II, Antígeno DRB1*10 MHC Clase II, Antígeno DRB1*11 MHC Clase II, Antígeno DRB1*12 MHC Clase II, Antígeno DRB1*13 MHC Clase II, Antígeno DRB1*14 MHC Clase II, Antígeno DRB1*15 MHC Clase II, Antígeno DRB1*16 MHC Clase II, Antígeno DRB1*3 MHC

Clase II, Antígeno DRB1*4 MHC Clase II, Antígeno DRB1*7 MHC Clase II, Antígeno DRB1*8 MHC Clase II, Antígeno DRB1*9 MHC Clase II; NP); E16 (E16 (LAT1, SLC7A5, acceso Genbank n.° NM_00348); EDAR (EDAR - precursor EDAR miembro de la superfamilia de receptores de factor de necrosis de tumor, receptor EDA-A1; homólogo downless; receptor de ectodisplasina A; receptor de displasia ectodérmica; receptor 1 de ectodisplasina anhidrótica, DL; ECTD10A; ECTD10B; ED1R; ED3; ED5; EDA-A1R; EDA1R; EDA3; HRM1 [Homo sapiens]; Referencia de secuencia NCBI: NP_071731.1); EFTUD2 (Factor de elongación Tu GTP de enlace del dominio contenedor 2, Factor de elongación Tu GTP de enlace del dominio contenedor de proteína 2, hSNU114, Homólogo SNU114, Proteína específica de U5 SnRNP, 116 KDa, MFDGA, KIAA0031, 116 KD, Proteína específica de U5 SnRNP, Componente ribonucleico nuclear pequeño 116 KDa U5, MFDM, SNRNP116, Snrp116, Snu114, U5-116KD, SNRP116, U5-116 KDa; GenBank: AAH02360.1); EGFR (Receptor de factor de crecimiento epidérmico, ERBB, Proto-Oncogene C-ErbB-1, Receptor de tirosina-proteína quinasa ErbB-1, ERBB1, HER1, EC 2.7.10.1, Receptor de factor de crecimiento epidérmico (Leucemia eritroblástica aviar viral (V-Erb-B) Oncogene Homólogo), Leucemia eritroblástica viral (V-Erb-B) Oncogene Homólogo (Aviar), PIG61, Leucemia eritroblástica aviar viral (V-Erb-B) Oncogene Homólogo, Proteína 40 inhibidora de crecimiento

celular, Proteína 61 de inducción de proliferación celular, mENA, EC 2.7.10; GenBank: AAH94761.1); EGFR-G719A ; EGFR-G719C; EGFR-G719S; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-S768I; EGFR-T790M; Factor de elongación 2 (EEF2, Factor de elongación 2 de traducción eucariota, EF2, Translocasa polipeptidilo-TRNA, EF-2, SCA26, EEF-2; Referencia de secuencia NCBI: NP_001952.1); ENAH (hMena) (Homólogo habilitado (Drosophila), MENA, Habilitado mamíferos, ENA, NDPP1, Homólogo habilitado de proteína; GenBank: AAH95481.1) – resultados sólo para "ENAH" y no "ENAH (hMena)"; EpCAM (Molécula de adhesión de células epiteliales, M4S1, MIC18, Transductor 1 de la señal de calcio asociado a tumores, TACSTD1, TROP1, Antígeno asociado a adenocarcinoma, Glucoproteína Trop-1 de superficie celular, Gruproteína epitelial 314, Proteína GA733-2 asociada a tumor gastrointestinal severo, EGP314, KSA, DIAR5, HNPCC8, Antígeno identificado por anticuerpo monoclonal AUA1, EGP-2, EGP40, ESA, KS1/4, MK-1, Glucoproteína 2 epitelial humana, Componente de membrana, Cromosoma 4, Marcador superficial (35kD Glycoprotein), EGP, Ep-CAM, GA733-2, M1S2, CD326 Antígeno, Antígeno de superficie de células epiteliales, hEGP314, Antígeno KS 1/4, ACSTD1; GenBank: AAH14785.1); EphA3 (EPH Receptor A3, ETK1, ETK, TYRO4, HEK, Tirosina quinasa 1 símil Eph, Receptor ETK1 de tirosina-proteína quinasa, EK4, Quinasa 4 símil EPH, EC 2.7.10.1, EPHA3, HEK4, Receptor 3 efrina tipo A,

Quinasa 1 de embrión humano, Proteína tirosina quinasa TYRO4, hEK4, Quinasa de embrión humano, Tirosina-proteína quinasa TYRO4, EC 2.7.10; GenBank: AAH63282.1); EphB2R ; Epirregulina (EREG, ER, proepirregulina; GenBank: AAI36405.1); ETBR (EDNRB, Receptor de endotelina tipo B, HSCR2, HSCR, Receptor de endotelina tipo no selectivo, ET-B, ET-BR, ETRB, ABCDS, WS4A, ETB, Receptor de endotelina B; NP); proteína de fusión ETV6-AML1; EZH2 (Potenciadora de zeste homólogo 2 (Drosophila), Lisina N-metiltransferasa 6, ENX-1, KMT6 EC 2.1.1.43, EZH1, WVS, Potenciadora de zeste homólogo 2 (Drosophila), ENX1, EZH2b, KMT6A, WVS2, Histona-lisina N-metiltransferasa EZH2, Potenciadora de zeste homólogo 2, EC 2.1.1; GenBank: AAH10858.1); FcRH1 (FCRL1, Símil receptor Fc 1, FCRH1, Receptor Fc homólogo 1, Proteína 1 símil FcR, Proteína 5 asociada a la translocación del receptor inmune, IFGP1, IRTA5, hIFGP1, Proteína 1 de familia IFGP, CD307a, Proteína 1 símil receptor Fc, Receptor Fc de superfamilia de inmunoglobulina, Gp42, FcRL1, Antígeno CD307a; GenBank: AAH33690.1); FcRH2 (FCRL2, Símil receptor Fc 2, SPAP1, Dominio SH2 con proteína 1 de anclaje de fosfatasa, Receptor Fc homólogo 2, Proteína 2 símil FcR, Proteína 4 asociada a translocación del receptor de inmunoglobulina, FCRH2, IFGP4, IRTA4, Proteína 4 de familia IFGP, SPAP1A, SPAP1B, SPAP1C, CD307b, Proteína 2 símil receptor Fc, Proteína 4 asociada a translocación del receptor inmune,

Receptor Fc de superfamilia de inmunoglobulina, Gp42, Dominio SH2 con proteína 1 de anclaje de fosfatasa, FcRL2, Antígeno CD307b; GenBank: AAQ88497.1); FcRH5 (FCRL5, Símil 5 receptor Fc, IRTA2, Receptor Fc homólogo 5, Proteína 5 símil FcR, Proteína 2 asociada a translocación del receptor inmune, BXMAS1, FCRH5, CD307, CD307e, PRO820, Proteína 5 símil receptor Fc, Translocación asociada 2 de receptor de superfamilia de inmunoglobulina (IRTA2), FcRL5, CD307e Antígeno; GenBank: AAI01070.1); FLT3-ITD; FN1(Fibronectina 1, Globulina insoluble en frío, FN, Factor de estimulación de migración, CIG, FNZ, GFND2, LETS, ED-B, FINC, GFND, MSF, fibronectina; GenBank: AAI43764.1); G250 (MN, CAIX, Anhidrasa carbónica IX, Deshidratasa carbónica, Proteína G250 asociada a RCC, Carbonato deshidratasa IX, Membrana antígena MN, Antígeno G250 asociado a carcinoma celular renal, CA-IX, P54/58N, pMW1, Antígeno G250 asociado a RCC, Anhidrasa carbónica 9; NP); - resultados para “G250” y no “G250 / MN / CAIX”; GAGE-1,2,8; GAGE-3,4,5,6,7; GDNF-Ra1 (receptor alfa 1 de la familia GDNF; GFRA1; GDNFR; GDNFRA; RETL1; TRNR1; RET1L; GDNFR-alpha1; GFR-ALPHA-; U95847; BC014962; NM_145793 NM_005264); GEDA (acceso Genbank n.° AY26076); GFRA1 - receptor alfa 1 de la familia GDNF; receptor alfa 1 GDNF; GDNFR-alpha-1; GFR-alpha-1; ligando 1 RET; Factor neurotrópico receptor 1 relacionado con TGF-beta [Homo sapiens]; ProtKB/Swiss-Prot: P56159.2; glipicano-3 (GPC3,

Glipicano 3, SDYS, Glipicano proteoglicano 3, Proteína intestinal OCI-5, GTR2-2, MXR7, SGBS1, DGSX, OCI-5. SGB, SGBS, Proteoglicano de sulfato de heparán, Glipicano 3 secretado, OCI5; GenBank: AAH35972.1); GnTVf ; gp100 (PMEL, Proteína premelanosoma, SILV, D12S53E, PMEL17, SIL, Proteína melanocita Pmel 17, Antígeno GP100 específico para línea de melanocitos, Antígeno ME20 asociado a melanomas, Proteína homóloga locus plata, ME20-M, ME20M, P1, P100, Símil plata (Homólogo ratón), Homólogo plata (ratón), ME20, SI, Proteína melanocita Mel 17, Proteína melanocita PMEL, Martiz melanosomal Proteína17, Plata, Ratón, Homólogo de; GenBank: AAC60634.1); GPC; GPNMB (Glucoproteína (Transmembrana) Nmb, Glucoproteína NMB, Proteína símil glucoproteína Nmb, osteoactivina, Glucoproteína transmembrana HGFIN, HGFIN, NMB, Glucoproteína transmembrana, Glucoproteína transmembrana NMB; GenBank: AAH32783.1); GPR172A (receptor 172A acoplado con proteína G; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); NP_078807.1; NM_024531.3); GPR19 (receptor 19 acoplado con proteína G; Mm.478; NP_006134.1; NM_006143.2); GPR54 (receptor KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR1; NP_115940.2; NM_032551.4); HAVCR1 (Receptor celular 1 de virus de hepatitis A, Inmunoglobulina de células T miembro 1 de la familia mucina, Molécula 1 de lesión renal, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1, Receptor 1 de inmunoglobulina mucina de células T, Proteína 1 de membranas de células T,

HAVCR, HAVCR-1, Dominio de inmunoglobulina de células T y Proteína 1 de dominio de mucina, HAVcr-1, Inmunoglobulina de células T y Dominio de mucina con proteína 1; GenBank: AAH13325.1); HER2 (ERBB2, V-Erb-B2 Leucemia eritroblástica aviar viral oncogene homólogo 2, NGL, NEU, Oncogene homólogo derivado de neuro/glioblastoma, Proteína de gen 19 de nodo linfático metastásico, Proto-Oncogene C-ErbB-2, Proto-Oncogene Neu, Receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa, MLN 19, p185erbB2, EC 2.7.10.1, V-Erb-B2 Leucemia eritroblástica aviar viral oncogene homólogo 2 (Oncogene homólogo derivado de neuro/glioblastoma), CD340, HER-2, HER-2/neu, TKR1, Proteína C-Erb B2/Neu, herstatina, Oncogene homólogo derivado de neuroblastoma/glioblastoma, Receptor tirosina-proteína quinasa ErbB-2, V-Erb-B2 Leucemia eritroblástica viral oncogene homólogo 2, Oncogene homólogo derivado de neuro/glioblastoma, MLN19, Antígeno CD340, EC 2.7.10; NP); HER-2 / neu – sobrenombre del anterior; HERV-K-MEL ; HLA-DOB (Subunidad beta de la molécula MHC clase II (Antígeno Ia) que liga los péptidos y los une con CD4+ linfocitos T); 273 aa, pI: 6.56, MW: 30820.TM: 1 [P] Cromosoma del gen: 6p21.3, acceso Genbank n.° NP_002111); hsp70-2 (HSPA2, Proteína 2 de golpe de calor 70kDa, Proteína 2 de golpe de calor 70kD, HSP70-3, Proteína 2 asociada con golpe de calor 70 KDa, Proteína 2 de golpe de calor 70 KDa; GenBank: AAD21815.1); IDO1 (Indolamina

2,3-Dioxigenasa 1, IDO, INDO, Indolamina-Pirrol 2,3-Dioxigenasa, IDO-1, Indolamina-Pirrol 2,3 Dioxigenasa, Indolamina 2,3 Dioxigenasa, Indole 2,3 Dioxigenasa, EC 1.13.11.52; Referencia de secuencia NCBI: NP_002155.1); IGF2B3 ; IL13Ralpha2 (IL13RA2, Receptor de interleucina 13, Alfa 2, Antígeno 19 cancer/testículos, Proteína de enlace de interleucina 13, IL-13R-alfa-2, IL-13RA2, IL-13 Subunidad receptora alfa-2, IL-13R Subunidad alfa-2, CD213A2, CT19, IL-13R, IL13BP, Proteína de enlace de interleucina 13, Cadena alfa 2 receptora de interleucina 13, Subunidad alfa 2 receptora de interleucina, IL13R, Antígeno CD213a2; NP); IL20Rα; Carboxilesterasa intestinal; IRTA2 (sobrenombre de FcRH5); Kallikrein 4 (KLK4, Peptidasa 4 relacionada con Kallikrein, PRSS17, EMSP1, Serina proteinasa 1 de la matriz de esmalte, Proteína 1 símil Kallikrein, Serina proteasa 17, KLK-L1, PSTS, AI2A1, Kallikrein 4 (Prostasa, Matriz de esmalte, Próstata), ARM1, EMSP, Mensaje 1 regulado por andrógenos, Serina proteasa 1 de la matriz de esmalte, kallikrein, kallikrein-4, prostasa, EC 3.4.21.-, Prostasa, EC 3.4.21; GenBank: AAX30051.1); KIF20A (Miembro 20A de la familia de quinesina, RAB6KIFL, Interactuación de RAB6, Símil quinesina (Rabkinesin6), Mitotic a; LAGE-1; Proteína LDLR-fusión de fucosiltransferasas; Lengsin (LGSN, Lengsin, Proteína de cristalino con dominio de glutamina sintetasa, GLULD1, Dominio de glutamato-amoníaco ligasa con

Proteína 1, LGS, Dominio contenedor 1 de glutamato-amoníaco ligasa (Glutamina sintetasa), Dominio contenedor 1 de glutamato-amoníaco ligasa, Símil glutamina sintetasa de cristalino; GenBank: AAF61255.1); LGR5 (repetición rica en leucina con receptor 5 acoplado con proteína G; GPR49, GPR6; NP_003658.1; NM_003667.2; LY64 (Antígeno linfocitos 64 (RP10, proteína de membrana de tipo I de la familia de repetición rica en leucina (LRR), regula la activación de las células B y la apoptosis, la pérdida de funciones está asociada con un incremento de enfermedades en pacientes con lupus eritematoso sistémico); 661 aa, pI: 6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] Cromosoma del gen: 5q12, acceso Genbank n.° NP_005573.; Ly6E (complejo linfocito antígeno 6, locus E; Ly67,RIG-E,SCA-2,TSA-; NP_002337.1; NM_002346.2); Ly6G6D (complejo linfocito antígeno 6, locus G6D; Ly6-D, MEGT; NP_067079.2; NM_021246.2); LY6K (complejo linfocito antígeno 6, locus K; LY6K; HSJ001348; FLJ3522; NP_059997.3; NM_017527.3); dominio LyPD1 - LY6/PLAUR conteniendo 1, PHTS [Homo sapiens], GenBank: AAH17318.1); MAGE-A1 (Familia A de antígenos de melanoma, 1 (Controla la expresión del antígeno MZ2-E, MAGE1, Familia A 1 de antígenos de melanoma, MAGEA1, Antígeno de melanoma MAGE-1, Antígeno 1 asociado a melanoma, Antígeno MZ2-E asociado a melanoma, Antígeno MZ2-E, Antígeno 1.1 cancer/testículos, CT1.1, Antígeno MAGE-1, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 1,

Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 1, MAGE1A; Referencia de secuencia NCBI: NP_004979.3); MAGE-A10 (MAGEA10, Familia A de antígenos de melanoma, 10, MAGE10, Antígeno MAGE-10, Antígeno 10 asociado a melanoma, Antígeno 1.10 cancer/testículos, CT1.10, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 10, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 10; Referencia de secuencia NCBI: NP_001238757.1); MAGE-A12 (MAGEA12, Familia A de antígenos de melanoma, 12, MAGE12, Antígeno 1.12 cancer/testículos, CT1.12, Antígeno MAGE12F, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 12, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 12, Antígeno 12 asociado a melanoma, Antígeno MAGE-12; Referencia de secuencia NCBI: NP_001159859.1); MAGE-A2 (MAGEA2, Familia A de antígenos de melanoma, 2, MAGE2, Antígeno 1.2 cancer/testículos, CT1.2, MAGEA2A, Antígeno MAGE-2, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 2, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 2, Antígeno 2 de melanoma, Antígeno 2 asociado a melanoma; Referencia de secuencia NCBI: NP_001269434.1); MAGE-A3 (MAGEA3, Familia A de antígenos de melanoma, 3, MAGE3, Antígeno MAGE-3, Antígeno MZ2-D, Antígeno 3 asociado a melanoma, Antígeno 1.3 cancer/testículos, CT1.3, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 3, HIP8, HYPD, MAGEA6, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 3; Referencia de secuencia NCBI: NP_005353.1); MAGE-A4 (MAGEA4,

Familia A de antígenos de melanoma, 4, MAGE4, Antígeno 4 asociado a melanoma, Antígeno 1.4 cancer/testículos, CT1.4, Antígeno MAGE-4, Antígeno MAGE-41, Antígeno MAGE-X2, MAGE4A, MAGE4B, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 4, MAGE-41, MAGE-X2, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 4; Referencia de secuencia NCBI: NP_001011550.1); MAGE-A6 (MAGEA6, Familia A de antígenos de melanoma, 6, MAGE6, Antígeno MAGE-6, Antígeno 6 asociado a melanoma, Antígeno 1.6 cancer/testículos, CT1.6, Antígeno MAGE3B, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Familia A 6 de antígenos de melanoma, Miembro 6, MAGE-3b, MAGE3B, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 6; Referencia de secuencia NCBI: NP_787064.1); MAGE-A9 (MAGEA9, Familia A de antígenos de melanoma, 9, MAGE9, Antígeno MAGE-9, Antígeno 9 asociado a melanoma, Antígeno 1.9 cancer/testículos, CT1.9, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 9, Familia 1 de antígenos cancer/testículos, Miembro 9, MAGEA9A; Referencia de secuencia NCBI: NP_005356.1); MAGE-C1 (MAGEC1, Familia C de antígenos de melanoma, 1, Antígeno 7.1 cancer/testículos, CT7.1, Antígeno MAGE-C1, Familia 7 de antígenos cancer/testículos, Miembro 1, CT7, Familia 7 de antígenos cancer/testículos, Miembro 1, Antígeno C1 asociado a melanoma; Referencia de secuencia NCBI: NP_005453.2); MAGE-C2 (MAGEC2, Familia C de antígenos de melanoma, 2, MAGEE1, Antígeno 10 cancer/testículos, CT10,

HCA587, Familia E de antígenos de melanoma, 1, Específico de cancer/testículos, Antígeno 587 asociado a carcinoma hepatocelular, Antígeno MAGE-C2, Antígeno MAGE-E1, Hepatocellular Cancer Antígeno 587 de cancer hepatocelular, Antígeno C2 asociado a melanoma; Referencia de secuencia NCBI: NP_057333.1); mamaglobina-A (SCGB2A2, Secretoglobina, Familia 2A, Miembro 2, MGB1, Mamaglobina 1, UGB2, Mamaglobina A, mamaglobina-A, mamaglobina-1, Familia Secretoglobina 2A Miembro 2; NP); MART2 (HHAT, Aciltransferasa de puercoespín, SKI1, Antígeno de melanoma reconocido por células T 2, Proteína 1 de puercoespín flaco, Skn, Antígeno de melanoma reconocido por células T 2, Proteína-cisteína N-palmitoiltransferasa HHAT, EC 2.3.1.-; GenBank: AAH39071.1); M-CSF (CSF1, Estimulante de colonia factor 1 (Macrófago), MCSF, CSF-1, lanimostim, Factor 1 de estímulo de colonia de macrófago humano, Lanimostim; GenBank: AAH21117.1); MCSP (SMCP, Proteína rica en cisteína asociada a la mitocondria del espermatozoide, MCS, Selenoproteína de cápsula mitocondrial, HSMCSGEN1, Proteína rica en cisteína asociada a la mitocondria del espermatozoide; Referencia de secuencia NCBI: NP_109588.2); XAGE-1b/GAGED2a; WT1 (Tumor 1 de Wilms, WAGR, GUD, WIT-2, WT33, Dominio amino-terminal de EWS, NPHS4, Últimos tres dedos de zinc del dominio de enlace de ADN de WT1, AWT1, Proteína de tumor de Wilms, EWS-WT1; GenBank: AAB33443.1); VEGF; Tirosinasa (TYR; OCAIA; OCA1A;

tirosinasa; SHEP; NP_000363.1; NM_000372.4; GenBank: AAB60319.1); TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, posible canal de catión del receptor transitorio, subfamilia M, miembro 4, acceso de Genbank n.° NM_01763); TRP2-INT2; TRP-2 ; TRP-1 / gp75 (Proteína 1 relacionada a la tirosinasa, 5,6-dihidroxindol-2-Oxidasa ácido carboxílico, CAS2, CATB, TYRP, OCA3, Catalasa B, PROTEÍNA b, glucoproteína 75, CE 1.14.18., Antígeno Melanoma Gp75, TYRP1, TRP, TYRRP, TRP1, SHEP11, Oxidasa DHICA, CE 1.14.18, GP75, CE 1.14.18.1; Triosa fosfato isomerasa (Triosa fosfato isomerasa 1, TPID, Triosa fosfato isomerasa, HEL-S-49, TIM, Proteína secreción epidídimo Li 49, TPI, Triosa fosfato isomerasa, CE 5.3.1.1; TRAG-3 (Miembro de la familia CSAG 2, Familia de antígeno Cáncer/Testículos 24, CSAG3B, Miembro 2, Miembro de la familia CSAG 3B, Familia de antígeno Cáncer/Testículos 24 Miembro 2, Antígeno Cáncer/Testículos 24.2, Gen asociado a la condrosarcoma 2/3 Proteína, Proteína asociada resistente a Taxol Gen 3, Gen asociado a la condrosarcoma 2/3 proteína-símil, CT24.2, Gen 3 asociado resistente a Taxol, TRAG-3, CSAG3A, TRAG3;); TMEM46 (homólogo 2 shisa (Xenopus laevis); SHISA; NP_001007539.1; NM_001007538.1; TMEM118 (proteína dedo angular, transmembrana2; RNFT2; FLJ1462; NP_001103373.1; NM_001109903.1; TMEFF1 (proteína transmembrana con EGF-símil y dos dominios folistatina-símil 1; Tomoregulin-; H7365; C9orf2; C9ORF2;

U19878; X83961; NM_080655; NM_003692; TGF-betaRII (TGFBR2, factor de crecimiento transformador, Receptor Beta II (70/80kDa), TGFbeta-RII, MFS2, tbetaR-II, TGFR-2, Receptor TGF-Beta Tipo IIB, Receptor TGF-Beta Tipo II, Receptor TGF-Beta Tipo 2, EC 2.7.11.30, Receptor beta de factor de crecimiento transformador tipo IIC, AAT3, TbetaR-II, factor de crecimiento transformador, Receptor beta II (70-80kD), Receptor TGF-Beta tipo II, FAA3, Receptor beta de factor de crecimiento transformador tipo III, LDS1B, HNPCC6, LDS2B, LDS2, RIIC, CE 2.7.11, TAAD2; TENB2 (TMEFF2, tomoregulin, TPEF, HPP1, TR, proteoglican transmembranosos putativo, relacionado a la familia EGF/heregulina de factores de crecimiento y folistatina); 374 aa, Accesión NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; Gen NCBI: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; Acceso de Genbank N.° AF179274; AY358907, CAF85723, CQ782436; TAG-2; TAG-1 (Contactin 2 (Axonal), TAG-1, AXT, Molécula de adhesión celular Axonin-1, TAX, Contactin 2 (expresada transitoriamente), TAX1, Contactin-2, Glucoproteína axonal TAG-1, Glucoproteína axona expresada transitoriamente, Glucoproteína axonal transitoria, Axonin-1, TAX-1, TAG1, FAME5; PRF: 444868); SYT-SSX1 o -SSX2 proteína de fusión; survivin; STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen 1 asociado al cáncer de próstata, proteína 1 asociada al cáncer de próstata, seis antígenos epiteliales de

próstata 2, seis proteínas de próstata transmembrana, Genbank accession no. AF45513; STEAP1 (seis antígenos epiteliales de próstata, Acceso de Genbank n.° NM_01244; SSX-4; SSX-2 (SSX2, Sarcoma sinovial, X Breakpoint2, X Breakpoint 2, SSX, X Breakpoint 2B, Antigeno Cáncer/Testículos 5.2, X-Cromosoma-Relacionado 2, Antígeno tumoral HOM-MEL-40, CT5.2, HD21, Antígeno Cáncer/Testículos Familia 5, HOM-MEL-40, Isoforma B, Antígeno Cáncer/Testículos Familia 5 miembro 2a, miembro 2a, Proteína SSX2, Sarcoma, Sarcoma, Sinovial, X-Cromosoma-Relacionada 2, sinovial, Sarcoma sinovial, X Breakpoint 2B, Sarcoma sinovial, SSX2A; Sp17; SOX10 (SRY (Región determinadora de sexo Y)-Box 10, ratón, PCWH, DOM, WS4, WS2E, WS4C, Megacolon dominante, ratón, Homologo humano de, Megacolon dominate, SRY-relacionado HMG-Box Gen 10, Homologo humano de,Factor de transcripción SOX-10; GenBank: CAG30470.1); SNRPD1 (pequeña ribonucleoproteina nuclear D1, pequeña ribonucleoproteina nuclear D1, polipéptido 16kDa, polipéptido (16kD), SNRPD, HsT2456, Sm-D1, SMD1, Sm-D autoantígeno, pequeña ribonucleoproteina nuclear D1 polipéptido 16kDa Pseudogene, SnRNP Proteína principal D1, pequeña ribonucleoproteina nuclear Sm D1; SLC35D3 (soluto compañía familia 35, miembro D3, FRCL1, Proteína de conexión limítrofe-símil 1, bA55K22.3, Frc, Límite-símil 1, soluto compañía familia 35 miembro D3; NCBI GenBank: NC_000006.11 NC_018917.2 NT_025741.16); SIRT2 (Sirtuina 2, NAD-

dependiente deacetilasa sirtuin-2, SIRL2, silencio información regulatorio 2, Proteína reguladora SIR2 Homólogo 2, Proteína Sir2-Relacionada yipo 2, Proteína 2 SIR2-símil, Sirtuina tipo 2, Sirtuina (Regulación de información de tipo de apareamiento silencioso 2 homóloga) 2 (S.Cerevisiae), Sirtuina-2, Sirtuina (Regulación de información de tipo de apareamiento silencioso 2, S.Cerevisiae, Homóloga) 2, CE 3.5.1., SIR2; GenBank: AAK51133.1); Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaforina 5b Hlog, dominio sema, siete repeticiones de trombospondina (tipo 1 y tipo 1-símil), dominio transmembrana (TM) y dominio citoplásmico corto, (semaforina) 5B, acceso de Genbank n.º AB04087; secernina 1 (SCRN1, SES1, KIAA0193, secerina-1; GenBank: EAL24458.1); SAGE (SAGE1, Antígeno sarcoma 1, Antígeno Cáncer/Testículos 14, CT14, Antígeno de tumor putativo; Secuencia de referencia NCBI: NP_061136.2); RU2AS (KAAG1, Antígeno asociado al riñón 1, RU2AS, RU2 Proteína del gen antisentido, Antígeno asociado al riñón 1; GenBank: AAF23613.1); RNF43 - E3 ligasa ubiquitina-proteína RNF43 precursor [Homo sapiens], RNF124; URCC; Secuencia de referencia: NP_060233.3; RhoC (;RGS5 (Regulador de señalización de proteína-G 5, MSTP032, Regulador de señalización de proteína-G 5, MSTP092, MST092, MSTP106, MST106, MSTP129, MST129; GenBank: AAB84001.1); RET (proto-oncogen RET; MEN2A; HSCR1; MEN2B; MTC1; PTC; CDHF12; Hs.168114; RET51; RET-ELE;

NP_066124.1; NM_020975.4); RBAF600 (UBR4, ligasa proteína ubiquitina E3 componente N-Recognin 4, dedo de zinc, UBR1 Type 1, ZUBR1, E3 ligasa ubiquitina-proteína UBR4, RBAF600, Factor 600 KDa retinoblastoma asociada a la proteína, Proteína 1 dedo de zinc tipo UBR1, EC 6.3.2., N-recognin-4, KIAA0462, p600, CE 6.3.2, KIAA1307; GenBank: AAL83880.1); RAGE-1 (MOK, proteína quinasa MOK, Antígeno del tumor renal, RAGE, MAPK/MAK/MRK quinasa superpuesta, Antígeno del tumor renal 1, Antígeno del carcinoma de células renales, RAGE-1, CE 2.7.11.22, RAGE1; UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UQ07.1); RAB38 / NY-MEL-1 (RAB38, NY-MEL-1, RAB38, Miembro RAS familia oncógena, Antígeno del melanoma NY-MEL-1, Proteína de unión de GTP relacionada aRab, Proteína relacionada a Ras Rab-38, rrGTPbp; GenBank: AAH15808.1); PTPRK (DJ480J14.2.1 (Fosfatasa tirosina de proteína, Tipo receptor, K R-PTP-KAPPA, Kappa Fosfatasa tirosina de proteína, Kappa Fosfatasa tirosina de proteína), Fosfatasa tirosina de proteína, Tipo receptor, K, Kappa Fosfatasa tirosina de proteína, Fosfatasa tirosina de proteína, Tipo receptor, Kappa, R-PTP-kappa, Kappa Fosfatasa tirosina de proteína tipo receptor, CE 3.1.3.48, PTPK; GenBank: AAI44514.1); PSMA; PSCA hlg(2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 gen, acceso de Genbank n.° AY358628); PSCA (Procursor del antígeno de células madre de la próstata, acceso de Genbank n.° AJ29743; ; PRDX5

(Peroxiredoxina 5, CE 1.11.1.15, TPx Tipo VI, B166, Enzima antioxidante B166, HEL-S-55, Tejido del hígado página 2D punto 71B, PMP20, Enzima antioxidante peroxisoma, PRDX6, Tioredoxina peroxidasa PMP20, PRXV, AOEB166, Proteína secretora de epidermis Li 55, Alu co-represor 1, Peroxiredoxina-5, Mitocondrial, Peroxiredoxina V, prx-V, Tioredoxina Reductasa, Prx-V, ACR1, Alu Corepressor, PLP; GenBank: CAG33484.1); PRAME (Antígeno expresado preferencialmente en melanoma, Antígeno expresado preferencialmente del melanoma, MAPE, OIP-4, OIPA, CT130, Antígeno Cáncer/Testículos 130, Antígeno melanoma expresado preferiblemente en tumores, Proteína de interacción con Opa 4, Proteína de interacción con Opa 4; GenBank: CAG30435.1); proteína de fusión pml-RARalpha; PMEL17 (homólogo plata; SILV; D12S53E; PMEL17; SI; SIL); ME20; gp10 BC001414; BT007202; M32295; M77348; NM_006928; PBF (ZNF395, proteína de dedo de zinc 395, PRF-1, Regulatorio de la enfermedad de Huntington, Proteína de unión de región regulatoria del gen HD, Proteína 2 de union de región, Proteínna 2, Factor 1 regulatorio del virus del papiloma, factor 2 regulatorio de HD, Factor regulatorio del virus del papiloma, PRF1, HDBP-2, Si-1-8-14, HDBP2, Proteína 2 de unión de región regulatoria del gen de la enfermedad de Huntington 2, HDRF-2, Factor PRF-1 regulatorio del virus del papiloma, PBF; GenBank: AAH01237.1); PAX5 (Paired Box 5, Gen 5 homeótico Paire5, BSAP, caja pareada

de proteína Pax-5, Activador específico del linaje celular, Gen 5 de dominio pareado, caja pareada de gen 5 (Proteína activadora específica del linaje de células B), factor de transcripción específico de células B, caja pareada de gen 5 (activador específico del linaje de células B); PAP (REG3A, Alfa 3 derivado de islote regenerador, INGAP, PAP-H, Proteína pancreática Hepatointestinal, PBBCGF, Péptida de islote pro humana, REG-III, Proteína 1 asociada a la pancreatitis, Reg3, Reg III-Alfa, páncreas-intestinal-hepatocarcinoma, Proteína regeneradora derivada de islote III-Alfa, Factor de crecimiento celular Beta pancreático, HIP, Proteína PAP homóloga, HIP/PAP, Proteína inductora de proliferación 34, PAP1, Proteína inductora de proliferación 42, REG-3-alfa, Proteína regeneradora derivada de islote 3-Alfa, Proteína asociada a la Pancreatitis; GenBank: AAH36776.1); p53 (TP53, Proteína de tumores P53, TPR53, P53, Antígeno de tumor celular P53, Antígeno NY-CO-13, Proteína de tumor mutante 53, Fosfoproteína P53, P53 Supresor de tumores, BCC7, Proteína relacionada a la transformación 53, LFS1, Proteína de tumor 53, Síndrome Li-Fraumeni, Supresor de tumores P53; P2X5 (Receptor purinérgico P2X canal 5 con ventanas ligando, un canal de ion con ventana por ATP extracelular, puede estar involucrado en la transmisión sináptica y la neurogénesis, la insuficiencia puede contribuir a la patofisiología de la inestabilidad del detrusor

idiopático); 422 aa), pI: 7.63, MW: 47206 TM: 1 [P] Cromosoma del gen: 17p13.3, Acceso de GenBank N.° NP_002552.; OGT (Vinculado-O N-acetilglucosamina (GlcNAc) transferasa, O-GlcNAc transferasa P110 Subunidad, Vinculado-O N-acetilglucosamina (GlcNAc) transferasa (UDP-N-acetilglucosamina: Polipéptido-N-acetilglucosaminil transferasa, UDP-N-Acetylglucosamine--péptido N-acetilglucosaminiltransferasa 110 KDa Subunidad, UDP-N-acetilglucosamina: polipéptido-N-acetilglucosaminil transferasa, Difosfouridina-N-acetilglucosamina: polipéptido Beta-N-acetilglucosaminil transferasa, O- GlcNAc transferasa Subunidad P110, CE 2.4.1.255, Vinculado-O N-acetilglucosamina transferasa 110 KDa Subunidad, CE 2.4.1, HRNT1, CE 2.4.1.186, O-GlcNAc; GenBank: AAH38180.1); OA1 (Osteoartritis QTL 1, OASD; GenBank: CAA88742.1); NY-ESO-1/LAGE-2 (cáncer/testículo antígeno 1B, CTAG1B, NY-ESO-1, LAGE- 2, ESO1, CTAG1, CTAG, LAGE2B, antígeno cáncer/testículo 1, Antígeno cáncer/testículo Autoimmunogénico NY- ESO-1, Antígeno ancer 3, antígeno cáncer/testículo 6,1, Carcinoma de células escamosas del esófago Nueva York 1, L antígeno miembro de la Familia 2, LAGE2, CT6.1, LAGE2A; GenBank: AAI30365.1); NY-BR-1 (ANKRD30A, Dominio repetido Ankirina 30A, antígeno cáncer de pecho NY- BR-1, Antígeno de cáncer de seno definido serológicamente NY-BR-1, Proteína con contenido de dominio repetido Ankirina 30A;

Secuencia de Referencia NCBI: NP_443723.2); N-ras (NRAS, neuroblastoma RAS virales (V-Ras) Homólogo oncogen, NRAS1, Transformando la Proteína N-Ras, GTPase ANR, ALPS4, Proteína N-Ras Parte 4, NP6, Homólogo oncogen, HRAS1; GenBank: AAH05219.1); FJCN (factor de transcripción nuclear Y, Gamma, Hap5, HSM, Factor de transcripción nuclear Y Subunidad C, transactivador HSM-1/2 media, CCAAT subunidad de unión al factor C, NF-YC, CCAAT de transcripción de unión factor subunidad gamma, caja CAAT ADN-proteína de unión subunidad C, Subunidad de grandes dimensiones 2A del factor de unión de transcripción Histona H1, CBFC, Factor de transcripción nuclear Y subunidad gamma, CBF-C, transactivador HSM-1, H1TF2A, factor de transcripción NF-Y, C subunidad; neo-PAP (PAPOLG, Poly (A) polimerasa gamma, Neo-poli (A) polimerasa, Nuclear poli (A) polimerasa gamma, Polinucleótido adeniltransferasa gamma, SRP ARN 3” Enzima adelinato PAP2, PAP-gamma, Neo-PAP, SRP ARN 3” Enzima adelinato, PAP2, CE 2.7.7.19, PapG; Secuencia de Referencia NCBI: NP_075045.2); NCA (CEACAM6, acceso de GenBank n.° M1872); Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, Slc34a2, familia transportista de soluto 34 (fosfato de sodio), miembro 2, tipo II transportador de fosfato 3b dependiente de sodio, acceso de GenBank n.° NM_00642); Miosina clase I; MUM-3; MUM-2 (TRAPPC1, Subunidad 1 compleja de partículas de proteína de tráfico, BET5, Homólogo de BET5, MUM2, melanoma ubicuo mutado 2,

Proteína de mieloma múltiple 2, Subunidad 1 compleja de partículas de proteína de tráfico; MUM-1f ; mucina (MUC1, mucina 1, célula superficiales asociadas, PEMA, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, Enfermedad de riñón medular quística 1 (autosómica dominante), ADMCKD1, mucina 1, transmembrana, CD227, Antígeno asociado al carcinoma de seno DF3, MAM6, Antígeno de cáncer 15-3, MCD (Documento de Control de Materiales), Carcinoma asociada mucina, MCKD, Krebs Von Den Lungen-6, MUC-1/SEC, Mucina urinaria reactiva al maní, MUC1/ZD, Antígeno de emembrana epitelial asociada a tumores, Antígeno DF3, Mucina asociada a tumores, episialin, EMA, Antígeno de H23, H23AG, mucina-1, KL-6, Mucina epitelial asociada a tumores, MUC-1, Episialin, PEM, Antígeno CD227; UniProtKB/Swiss-Prot: P15941.3); MUC5AC (mucina 5AC, moco/formadores de gel oligoméricico, mucina traqueobronquial, MUC5, TBM, mucina 5, subtipos A y C, traqueobronquial/gástrico, LEB, mucina gástrica, mucina 5AC, pseudogen moco/formadores de gel oligomérico, antígeno del grupo de sangre Lewis B, LeB, vías respiratorias de la glucoproteína principales, MUC- 5AC, mucina 5 subtipo AC, traqueobronquial; MUC1 (mucina 1, superficie celular asociada, PEMA, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, enfermedad quística medular renal 1 (autosómica dominante), ADMCKD1, mucina 1, transmembrana, CD227, antígeno DF3 asociado al carcinoma de seno, MAM6, antígeno de cáncer 15-3, MCD

(Documento de Control de Materiales), mucina asociada al carcinoma, MCKD, Krebs Von Den Lungen-6, MUC1/SEC, mucina urinaria reactiva al maní, MUC-1/X, mucina epithelial polimórfica, MUC1/ZD, antígeno de membrana epithelial asociado a tumores, antígeno DF3, mucina asociada a tumores, episialin, EMA, antígeno de h23, H23AG, mucina-1, KL-6, mucina epithelial asociada a tumores, MUC1, Episialin, PEM, antígeno de CD227; ; MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315, acceso de GenBank n.° NM-01776; MRP4 - proteína 4 isoforma 3 asociada a la resistencia a múltiples fármacos, MOAT-B; MOATB [Homo sapiens]; Secuencia de Referencia NCBI: NP_001288758.1; MPF (MPF, MSLN, SMR, megacariocitos potenciando el factor, mesothelin, Genbank adhesión no. NM_00582; MMP-7 (MMP7, matrilysin, MPSL1, matrin, 7 metaloproteinasa de la matriz (útero, Matrilysin), Matrilysin uterina, metaloproteinasa de la matriz-7, CE 3.4.24.23, bomba-1 proteasa, Matrin, Metaloproteinasa uterina, PUMP1, MMP-7, CE 3.4.24, bomba-1; GenBank: AAC37543.1); MMP-2 (MMP2, matriz curación 2 (gelatinasa A, 72kDa gelatinasa, 72kDa tipo colagenasa IV), MONA, CLG4A, metaloproteinasa de la matriz 2 (gelatinasa A, 72kD gelatinasa, 72kD tipo colagenasa IV), CLG4, 72kDa gelatinasa, 72kDa tipo colagenasa IV), matriz metaloproteinasa-2, MMP-II, 72 KDa gelatinasa, colagenasa tipo IV-A, MMP-2, metaloproteinasa de la matriz-II, TBE-1, gelatinasa neutrófila, CE 3.4.24.24, CE 3.4.24; GenBank:

AAH02576.1); y Meloe.

Por ejemplo, en algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une CD20 contiene al menos una (p. ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 557-560, respectivamente, y/o al menos una (p. ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 561-564, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une FcRH5 contiene al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 565-568, respectivamente, y/o al menos una (p. ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 569-572, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une HER2 contiene al menos una (p.ej., 1,

2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 549-552, respectivamente, y/o al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 553-556, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una HVR-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC. 585; y una HVR-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une HER2 contiene al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 597-600, respectivamente, y/o al menos una (p.ej., 1, 2,

3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 601-604, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID

de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une HER2 contiene al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 605-608, respectivamente, y/o al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 609-612, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga

con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo

dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que une LYPD1 contiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de las cadenas pesadas FR-H1, FR-H2, FR-H3, y FR-H4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 573-576, respectivamente, y/o al menos una (p.ej., 1, 2, 3, o 4) de las regiones del marco de la cadena liviana FR-L1, FR-L2, FR-L3, y FR-L4 que consiste en las secuencias de N.° de ID de SEC.: 577-580, respectivamente. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej.,

con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener

un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID

de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID

de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6, como 40G5c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer

dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el

anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p.ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de

secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una

secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v2, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia

del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por

ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14, como 38E4v3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia

de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el

segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El

segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en

(b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15, como 38E4v4, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia

del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo,

comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el

anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o

(c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16, como 38E4v5, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia

de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo

dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El

segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo,

comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el

anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un

dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad

de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 18; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo

dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El

segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el

anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un

dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL

que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12, como 38E4v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o

la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 7; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22, como 38E4c, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las

patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al

menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las

que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de

secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1v1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El

segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un

dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una

secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 23; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28, como UCHT1vM1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia

del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b). En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por

ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 31; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36, como SP34v52, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia

de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el

segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 37; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42, como 41D9a, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia

del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo,

comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el

anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia

de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo

dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El

segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en

(b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 43; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48, como 13A3.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo,

comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el

anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o

(c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 49; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54, como 30A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo

dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El

segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 55; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60, como 30A1.v2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia

del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por

ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el

anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un

dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad

de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 61; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66, como h21A9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia

de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El

segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 67; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72, como 21B2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo,

comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un

dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL

que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 73; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78, como 125A1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo

dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o

la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 79; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84, como 72H6, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres,

cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de

EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de

secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al

menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 85; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90, como 19B1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer

dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el

anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la

secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de

secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia

de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una

RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos

con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a)

una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 91; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96, como 71H7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que

consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una

RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°.

de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una

secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de

ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o

seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 97; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102, como 14C7, puede

tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga

con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de

VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 103; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108, como 127B3, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que

consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a)

y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al

menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos

una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 109; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114, como 18F12, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con

una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos

una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres,

cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que

se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 115; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120, como 27H5-1, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 121; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126, como 39B7, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga

con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de

VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un

primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se

une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 127; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132, como 40D2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra instancia, desde (a) RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En

algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de

SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.:

272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b)

un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 631; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 632; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 633; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 634; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 635; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 636, como 43H8, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20

puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como

en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b)

un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH

que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con

LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET

puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 133; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138, como 79B7, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de

VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2

puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con

una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 139; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144, como 95A2, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres,

cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16

(descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del

90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad

de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti LYPD1, YWO.49.H6. En

algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti RET, YWO.41205.v6.

En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 145; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150, como 118G9, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En otra situación, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD20. El segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162, como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900). En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con CD20 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 267, o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b), como las que tiene el anticuerpo anti CD20, 2H7.v16 (descrito en las patentes de EE.UU n.° 7,799,900).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con FcRH5. El segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se

seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 163; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168, como las que tiene el anticuerpo anti FcRH5, 1G7. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con FcRH5 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 169; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 170; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, hu4D5. En

algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 581; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 586, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 2C4. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de

SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con HER2. El segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-CD20 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 587; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

590; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592, como las que tiene el anticuerpo anti HER2, 7C2. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con HER2 puede, por ejemplo, comprender de (a) un dominio de VH que consta de una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LYPD1. El segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 175; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 176; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180, como las que tiene el anticuerpo anti-LYPD1, YWO.49.H6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con LYPD1 puede, por ejemplo, constar de (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 272; (b)

un dominio de VL que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6G6D.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de

aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con PMEL17.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con LY6E.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD19.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de

aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD33.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD22.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79A.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con CD79B.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos,

tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con EDAR.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.:

156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con GFRA1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con MRP4.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con RET. El segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 613; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 614; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 615; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 616; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 617; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 618, como las que tiene el anticuerpo anti-RET, YWO.41205.v6. En algunas situaciones, el segundo dominio de unión que se liga con RET puede, por ejemplo, constar de (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de animoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 629; (b) un dominio de VL

que consta de una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 90% (p. ej., con una identidad de secuencia de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) con, o la secuencia de, N.° de ID de SEC.: 630; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b)

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con Steap1.

En algunas situaciones, un anticuerpo anti-CD3 que tiene un primer dominio de unión puede comprender al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones hipervariables (RHV) que se seleccionan de (a) una RHV-H1 que consta de una secuencia de aminoácidos con N°. de ID de SEC.: 151; (b) una RHV-H2 que

consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156, como Rab17, puede tener un segundo dominio de unión que se une con TenB2.

En algunas versiones, también se pueden utilizar anticuerpos biespecíficos para localizar agentes citotóxicos en células que expresan un antígeno tumoral, como los antígenos tumorales que aparecen en la Tabla 1 (p. ej. CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1, o TenB2). También se pueden preparar anticuerpos biespecíficos como fragmentos o anticuerpos completos.

Entre las técnicas para crear anticuerpos específicos se encuentran, pero no se limitan a, coexpresión recombinante de dos pares de cadena pesada/cadena ligera de inmunoglobulina con especificidades diferentes (consulte Milstein y Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, y Traunecker et ál., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), ingeniería "botón en ojal" (consulte, p. ej., patente de EE.UU. N.° 5.731.168). Se puede utilizar la

ingeniería de “botón en ojal” para generar un primer grupo que contenga un botón y un segundo grupo que contenga un ojal que se pueda unir con el botón del primer grupo. El botón de los anticuerpos mutiespecíficos de la invención puede estar en un grupo anti-CD3 en una versión. De forma alternativa, el botón de los anticuerpos mutiespecíficos de la invención puede estar en un grupo anti-objetivo/antígeno en una versión. El ojal de los anticuerpos mutiespecíficos de la invención puede estar en un grupo anti-CD3 en una versión. De forma alternativa, el ojal de los anticuerpos multiespecíficos de la invención puede estar en un grupo anti-objetivo/antígeno en una versión. También se pueden crear anticuerpos multiespecíficos con tecnología de cruzado de inmunoglobulina (también conocida como intercambio de dominio Fab o formato CrossMab) (consulte p. ej., WO2009/080253; Schaefer et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011)). También se pueden crear anticuerpos multiespecíficos por medio de efectos reguladores electrostáticos para la creación de moléculas heterodiméricas del Fc del anticuerpo (WO 2009/089004A1); con una unión cruzada de dos más anticuerpos o fragmentos (consulte, p. ej., patente de EE.UU. N.° 4.676.980, y Brennan et ál., Science, 229: 81 (1985)); con una cremallera de leucina para producir anticuerpos biespecíficos (consulte, p. ej., Kostelny et ál., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); con tecnología

"diacuerpo" para crear fragmentos de anticuerpo biespecíficos (consulte, p. ej., Hollinger et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); y con dímeros de fragmento Fv de cadena sencilla (sFv, por su sigla en inglés) (consulte, p. ej., Gruber et ál., J. Immunol., 152:5368 (1994)); y preparando anticuerpos triespecíficos como se indica, p. ej., en Tutt et ál. *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Los anticuerpos creados con tres o más sitios de unión de antígenos funcionales, entre ellos los "anticuerpos pulpo", también se incluyen en este documento (consulte, p. ej., US 2006/0025576A1).

Estos anticuerpos, o sus fragmentos, también pueden incluir "fragmentos FAb de doble acción" o "DAF" (por su sigla en inglés) que constan de un sitio de unión de antígeno que se une a CD3 y a otro antígeno diferente (p. ej., una segunda molécula biológica) (consulte, p. ej., US 2008/0069820).

7. Variantes de Anticuerpos

Se contemplan en algunas versiones las variantes de las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., el antígeno de superficie de una célula, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la

invención o las variantes correspondientes). Por ejemplo, se puede desear aumentar la afinidad de unión u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Se pueden preparar variantes de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo al ingresar las modificaciones apropiadas en la secuencia de nucleótidos que codifica al anticuerpo, o con una síntesis peptídica. Entre estas modificaciones se encuentran, por ejemplo, las eliminaciones de, o inserciones en o sustituciones de los residuos dentro de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Cualquier combinación de eliminación, inserción o sustitución puede llegar a la construcción final, siempre que la construcción final tenga las características esperadas, por ejemplo, unión de antígenos.

a. Variantes de Sustitución, Inserción y Eliminación

En algunas versiones, se incluyen las variantes de anticuerpos que tienen una o más sustituciones de aminoácidos. Entre los sitios de interés para la mutagénesis por sustitución se encuentran las RHV y FR. En la Tabla 2 aparecen las sustituciones conservadoras con el título "sustituciones preferidas". En la Tabla 2 se incluyen más cambios considerables con el título "sustituciones ilustrativas", y como se describe posteriormente en referencia a las clases de cadenas laterales de los aminoácidos. Se pueden introducir

sustituciones de aminoácidos en un anticuerpo de interés y se pueden seleccionar los productos según la actividad deseada, por ejemplo, aumento/mantenimiento de la unión de antígenos, disminución en la inmunogenicidad o aumento de ADCC o CDC.

TABLA 2. Sustituciones de Aminoácidos Ilustrativas y Preferidas

Original Residuo	**Sustituciones Ilustrativas**	**Sustituciones Preferidas**
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina	Leu

Se puede agrupar a los aminoácidos según las propiedades comunes de su cadena lateral:

(1) hidrofóbico: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) hidrofílico neutral: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) ácido: Asp, Glu;

(4) básico: His, Lys, Arg;

(5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;

(6) aromático: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservadoras incluirán el intercambio de un miembro de una de estas clases por otra clase.

Un tipo de variante de sustitución implica sustituir uno o más residuos de regiones hipervariables de un anticuerpo original (*p. ej.* un anticuerpo humano o humanizado). Por lo general, la(s) variante(s) que se selecciona para continuar estudiando tendrá modificaciones (p. ej., mejoras) en ciertas propiedades biológicas (p. ej., aumento de la afinidad, disminución de la inmunogenicidad) relativas al anticuerpo original o habrá conservado sustancialmente ciertas propiedades biológicas del anticuerpo original. Una variante de sustitución ilustrativa es un anticuerpo madurado por afinidad que puede generarse convenientemente, p. ej., con técnicas de maduración por afinidad por medio de fagos como las que se describen aquí.

Brevemente, se mutan uno o dos residuos RHV y se presentan los anticuerpos variables en los fagos y se selecciona según cierta actividad biológica (p. ej., afinidad de unión).

Se pueden realizar alteraciones (p. ej., sustituciones) en las RHV, p. ej., para aumentar la afinidad de los anticuerpos. Se pueden realizar esas alteraciones en los "puntos de acceso" de RHV, p. ej., los residuos decodificados por codones que tienen una mutación en una frecuencia alta durante el proceso de maduración somática (consulte, p. ej., Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), o residuos que contactan con los antígenos, con la prueba de afinidad de unión de la variación resultante de VH o VL. Maduración por afinidad construyendo y seleccionando de genotecas secundarias como se describe, p. ej., en Hoogenboom et ál en Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et ál., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) En algunas versiones de maduración por afinidad, se introduce diversidad en los genes variables seleccionados para madurar con cualquiera de varios métodos (p. ej., RCP con tendencia al error, intercambio de cadenas o mutagénesis dirigida por oligonucleótidos). Entonces se crea una genoteca secundaria. Se examina la genoteca para identificar cualquier variante en los anticuerpos con la afinidad deseada. Otro método para introducir diversidad incluye un método dirigido por RHV, en el

que se hacen aleatorios varios residuos RHV (p. ej., entre 4 y 6 residuos por vez). Los residuos RHV involucrados en la unión de antígenos pueden identificarse específicamente, p. ej., utilizando modelado o mutagénesis por barrido de alanina. Se suele concentrar sobre CDR-H3 y CDR-L3.

En algunas versiones, puede haber sustituciones, inserciones o eliminaciones dentro de una o mas RHV siempre que las alteraciones no reduzcan sustancialmente la habilidad del anticuerpo para unirse con el antígeno. Por ejemplo, se pueden convertir en RHV a las alteraciones conservadoras (p. ej., las sustituciones conservadoras que se incluyen aquí) que no reduzcan sustancialmente la afinidad de unión. Esas alternaciones pueden estar, por ejemplo, por fuera de residuos en contacto con antígenos en las RHV. En algunas versiones de la variante de las secuencias VH y VL que se mencionan antes, cada RHV no tiene alteración o contiene no más de una, dos o tres sustituciones de aminoácidos.

Un método útil para identificar los residuos o regiones de un anticuerpo que pueden ser objeto de mutagénesis se llama "mutagénesis por barrido de alanina" como describe Cunningham y Wells (1989) Science, 244:1081-1085. En este método, se identifica y reemplaza un residuo o grupo de residuos objetivo (p. ej., residuos cargados como arg, asp, his, lys y glu) con aminoácidos neutrales o con carga negativa (p. ej., alanina o

polialanina) para determinar si se afecta la interacción del anticuerpo con el antígeno. Se pueden introducir más sustituciones en los sitios de los aminoácidos que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones iniciales. Opcional, o adicionalmente, se puede agregar una estructura de cristal de un complejo antígeno-anticuerpo para identificar los puntos de contacto entre el anticuerpo y el antígeno. Esos residuos de contacto o linderos pueden ser objeto o eliminarse como candidatos para la sustitución. Se pueden evaluar las variantes para determinar si contienen las propiedades deseadas.

Las inserciones en la secuencia de aminoácidos incluyen fusiones de amino o carboxilo terminales que puede variar desde un residuo hasta polipéptidos que contengan cientos de residuos, así como las inserciones intrasecuencia de uno o varios residuos de aminoácidos. Entre los ejemplos de las inserciones terminales se encuentra un anticuerpo con un residuo metionil N-terminal. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión de N- o C-terminal del anticuerpo con una enzima (p. ej., para ADEPT) o un polipéptido que aumenta la vida media del suero del anticuerpo.

b. Variantes de Glucosilación

En ciertas versiones, los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención

que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., un antígeno de superficie celular, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la invención o las variantes correspondientes) pueden alterarse para aumentar o disminuir cuanto se glucosila el anticuerpo. Se puede lograr agregar o eliminar sitios de glucosilación a un anticuerpo anti-CD3 de la invención alterando la secuencia de aminoácidos para que se creen o eliminen uno o más de los sitios de glucosilación.

Cuando el anticuerpo involucra una región Fc, se puede alterar el hidrato de carbono unido a él. Los anticuerpos nativos que producen las células de los mamíferos generalmente incluyen un oligosacárido biantenario y ramificado que por lo general se liga por una unión N- con Asn297 del dominio CH2 de la región Fc. Consulte, p. ej., Wright et ál. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). El oligosacárido puede incluir varios hidratos de carbono, p. ej., manosa, N-acetilglucosamina (GlcNAc), galactosa y ácido siálico, así como una fucosa unida a un GlcNAc en la "raíz" de la estructura del oligosacárido biantenario. En algunas versiones, se pueden realizar las modificaciones del oligosacárido en un anticuerpo de la invención para crear variantes de anticuerpo con ciertas propiedades mejoradas.

En una versión, se incluyen las variantes del anticuerpo anti-CD3 que tienen una estructura de hidrato de carbono sin fucosa

unida (directa o indirectamente) a una región Fc. Por ejemplo, la cantidad de fucosa en dicho anticuerpo puede variar entre 1% y 80%, 1% y 65%, 5% y 65% o 20% y 40%. La cantidad de fucosa se determina calculando la cantidad promedio de fucosa dentro de la cadena de azúcar en Asn297, en relación a la cantidad de glicoestructuras unidas a Asn297 (p. ej., estructuras complejas, híbridas y altas en manosa) como se mide con la espectrometría de masas MALDI-TOF, como se describe por ejemplo en WO 2008/077546. Asn297 hace referencia al residuo de asparagina ubicado por la posición297 en la región Fc (numeración UE de los residuos de la región Fc); sin embargo, Asn297 también puede encontrarse ±3 aminoácidos arriba o abajo de la posición 297, o sea, entre las posiciones 294 y 300, por algunas variaciones menores en la secuencia de los anticuerpos. Dichas variantes fucolizadas podrían mejorar la función ADCC. Consulte, p. ej., presentación de patentes de EE.UU. N.° US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Entre los ejemplos de publicaciones relacionadas con variantes de anticuerpos "desfucolizados" o "deficientes en fucosa" se encuentran: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et ál. *J.*

Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et ál. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Entre los ejemplos de líneas celulares capaces de producir anticuerpos desfucolizados se encuentran las células CHO Lec 13 sin fucolización de proteínas (Ripka et ál. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); Presentación de patente de EE.UU. N.° US 2003/0157108 A1, Presta, L; y WO 2004/056312 A1, Adams *et ál.*, en espacial en el ejemplo 11) y líneas celulares knockout, tales como el gen alfa-1,6-fucolsiltransferasa, *FUT8, células de* knockout CHO (consulte, por ejemplo a Yamane-Ohnuki et ál. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et ál., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); y WO2003/085107).

También se proporcionan variantes de los anticuerpos anti-CD3 con oligosacáridos bisectados, por ejemplo, en los cuales se bisecta con GIcNAc un oligosacárido biantenario ligado a la región Fc del anticuerpo. Es posible que tales variantes hayan reducido la fucosilación y/o mejorado la función de la ADCC. Se describen ejemplos de tales variantes de anticuerpos, p.ej., en WO 2003/011878 (Jean-Mairet et ál.), Presentación de patente de EE.UU. N.° 6.602.684 (Umana et ál.) y US 2005/0123546 (Umana *et ál.*). También se proporcionan variantes de anticuerpos con al menos un residuo de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Es posible que estas variantes de anticuerpos hayan mejorado la función de la CDC. Estas variantes de anticuerpos

se describen, por ejemplo, en WO 1997/30087 (Patel et ál.), WO 1998/58964 (Raju, S.) y WO 1999/22764 (Raju, S.).

c. Variantes de la región Fc

En algunas versiones, se puede introducir una o más modificaciones a los amino ácidos en la región Fc de un anticuerpo anti-CD3 de la invención (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD3 biespecífico de la invención que se une al CD3 y a una segunda molécula biológica, p.ej., a un antígeno de superficie celular, un antígeno tumoral, como un anticuerpo TDB de la invención o sus mismas variantes), por lo tanto se genera una variante de la región Fc (consulte, p.ej., US 2012/0251531). La variante de la región Fc puede comprender una secuencia de la región Fc humana, p.ej., una región Fc humana IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, que incluye una modificación a un amino ácido, p.ej., una sustitución, en una o más posiciones de amino ácidos.

En algunas versiones, la invención contempla una variante del anticuerpo anti-CD3 que posee algunas pero no todas las funciones de efector, lo que la convierte en una buena candidata para las presentaciones en las que si bien la semivida del anticuerpo *in vivo* es importante, algunas funciones de efector son innecesarias o perjudiciales, como un complemento o una ADCC. *También es posible realizar ensayos de citotoxicidad* in vitro *y/o* in vivo para confirmar la

reducción/agotamiento de la actividades de la CDC y/o de la ADCC. Por ejemplo, es posible realizar ensayos de unión de receptores Fc (FcR) para garantizar que el anticuerpo carece de unión FcγR (por lo tanto, es probable que carezca de actividad ADCC), pero sigue manteniendo la capacidad de unión FcRn. Las células primarias para la mediación de ADCC, células NK, expresan Fc(RIII solamente, mientras que los monocitos expresan Fc(RI, Fc(la expresión de FcR RII y Fc(RIII. Fen células hematopopéyicas se resume en la Tabla 3 en la página 464 de Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Se presentan ejemplos, no restrictivos, de ensayos *in vitro* para evaluar la actividad de la ADCC de una molécula de interés, en la patente de EE.UU. N.° 5.500.362 (consulte, p.ej., Hellstrom, I., et ál. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) y Hellstrom, I et ál., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (consulte Bruggemann, M. et ál., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). Por otra parte, se pueden utilizar métodos de determinación no radioactivos (consulte, p.ej., el ensayo de citotoxicidad no radiactivo ACTI™ para la citometría de flujo (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; y el ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). La células efectoras útiles para estos ensayos incluyen las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células asesinas naturales (NK). Por otro lado, o adicionalmente, se

puede determinar la actividad de la ADCC de la molécula de interés *in vivo*, p.ej., en un modelo de animal como el que presenta Clynes et ál. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). También se pueden realizar ensayos de unión de C1q para confirmar que el anticuerpo es incapaz de unir C1q, y, en consecuencia, carece de actividad CDC. Consulte, p.ej. el método ELISA de unión C1q y C3c en WO 2006/029879 y en WO 2005/100402. A fin de evaluar la activación del complemento, se puede realizar un ensayo de CDC (consulte, por ejemplo, Gazzano-Santoro *et ál. J. Immunol. Métodos* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et ál. *Blood.* 101:1045-1052 (2003); y Cragg, M.S. y M.J. Glennie *Blood.* 103:2738-2743 (2004)). Los ensayos de la unión FcRn y la eliminación/semivida *in vivo* también pueden realizarse con métodos conocidos (consulte, p.ej. Petkova, S.B. et ál. *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

Los anticuerpos con función de efector disminuida incluyen aquellos con sustitución de uno o más de los residuos de las región Fc 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329 (de las patentes de EE.UU. N.° 6.737.056 y 8.219.149). Estos mutantes Fc incluyen mutantes Fc con sustituciones en dos o más posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, incluido el mutante Fc llamado "DANA" con sustitución en los residuos 265 y 297 a la alanina (patente de EE.UU. N.° 7.332.581 y 8.219.149).

En algunas versiones, se sustituye la prolina en la posición

329 de una región Fc humana en estado natural en el anticuerpo con glicina o arginina o un residuo de aminoácido lo suficientemente grande para destruir el sandwich de prolina dentro de la interfaz del receptor Fc/Fc.gamma. que se forma entre la prolina 329 del Fc y los residuos triptófanos Trp 87 y Trp 110 de FcgRIII (Sondermann et ál.: Nature 406, 267-273 (20 de julio 2000)). En algunas versiones, el anticuerpo incluye al menos una sustitución más de aminoácido. En una versión, la sustitución adicionada de aminoácido es S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D o P331S, e incluso en otra versión, la sustitución adicionada de aminoácido es L234A y L235A de la región humana Fc IgG1 o S228P y L235E de la región humana Fc IgG4 (consulte, p.ej., US 2012/0251531) e incluso en otra versión, la sustitución adicionada de aminoácido es L234A y L235A y P329G de la región humana Fc IgG1.

Se describen ciertas variantes de anticuerpo con unión a FcR mejorada o disminuida (consulte, p.ej., Patente de EE.UU. N.° 6.737.056; WO 2004/056312, y Shields et ál., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

En algunas versiones, una variante de anticuerpo incluye una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la ADCC, p.ej., sustituciones en las posiciones 298, 333, y/o 334 de la región Fc (numeración de residuos de la UE). En algunas versiones, las alteraciones se realizan en la región

Fc que resultan en la unión de C1q alterada (es decir, mejorada o disminuida) y/o en Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), p.ej., como lo describe la Patente de EE.UU. N.° 6.194.551, WO 99/51642 e Idusogie et ál. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

Los anticuerpos con semividas aumentadas y unión mejorada para el receptor Fc neonatal (FcRn), el cual es responsable de la transferencia de IgC materno al feto (Guyer et ál, *J. Immunol.* 117:587 (1976) y Kim et ál., *J. Immunol.* 24:249 (1994)), se describen en US2005/0014934A1 (Hinton et ál.). Esos anticuerpos incluyen una región Fc con una o más sustituciones ahí mismo que mejoran la unión de la región Fc con FcRn. Tales variantes Fc incluyen aquellas con sustituciones en uno o más residuos de la región Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 o 434, p.ej., sustitución del residuo de la región Fc 434 (patentes de EE.UU. N.° 7.371.826).

También consulte Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988), patente de EE.UU. N.° 5.648.260, patente de EE.UU. N.° 5.624.821 y WO 94/29351 en relación a otros ejemplos de las variantes de la región Fc.

En algunos aspectos, el anticuerpo anti-CD3 (p.ej., el anticuerpo anti-CD3 bioespecífico) contiene una región Fc que incluye una mutación N297G. En algunos entornos, el anticuerpo

anti-CD3 que incluye la mutación N297G comprende un grupo de anti-CD3 que está compuesto por un primer dominio de unión que consta de las siguientes seis RHV: (a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6; y un grupo anti-CD20 que consiste en un segundo dominio de unión que incluye los siguientes seis RHV: (a) un RHV-H1 que comprende la secuencia de amino ácido con N.° de ID de SEC.: 157; (b) una RHV-H2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158; (c) una RHV-H3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159; (d) una RHV-L1 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160; (e) una RHV-L2 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y (f) una RHV-L3 que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162.

En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 que incluye la mutación N297G comprende un grupo de anti-CD3 que está

compuesto por un primer dominio de unión que consta de (a) una HV que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185 y un grupo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión que consta de (a) un dominio de HV que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

En algunas versiones, el anticuerpo anti-CD3 que incluye la mutación N297G puede comprender uno o más dominios constantes de cadenas pesadas, donde el o los dominios constantes de cadenas pesadas son seleccionados de un primer dominio CH1 ($CH1_1$), un primer dominio CH2 ($CH2_1$), un primer dominio CH3 ($CH3_1$), un primer dominio CH1 ($CH1_2$), un segundo dominio CH2 ($CH2_2$) y un segundo dominio CH3 ($CH3_2$). En algunas ocasiones, al menos uno o los dominios constantes de cadenas pesadas está emparejado con otro dominio constante de cadenas pesadas. En algunas ocasiones, los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ comprenden una protuberancia o una cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH3_1$ puede posicionarse en la cavidad o la protuberancia respectiva del dominio $CH3_2$. En algunas ocasiones, los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ se encuentran en una interfaz entre la protuberancia y cavidad mencionadas. En algunas ocasiones, los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ comprenden una

protuberancia o una cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH2_1$ puede posicionarse en la cavidad o la protuberancia respectiva del dominio $CH2_2$. En otras ocasiones, los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ se encuentran en una interfaz entre la protuberancia y cavidad mencionadas. En algunas ocasiones, el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo IgG1.

En otras versiones, el anticuerpo anti-CD3 que incluye la mutación N297G comprende un grupo de anti-CD3 que está compuesto por un primer dominio de unión que consta de (a) una HV que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185 y un grupo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión que consta de (a) un dominio de HV que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, donde (a) el grupo anti-CD3 comprende mutaciones por sustitución de T366S, L368A, Y407V y N297G y (b) el grupo anti-CD20 comprende mutaciones por sustitución de T366W y N297G.

d. Variantes de anticuerpos creados con cisteína

En ciertas versiones, es posible querer crear anticuerpos creados con cisteína, p.ej., “thioMAbs”, en el cual se sustituye uno o más residuos de un anticuerpo con residuos de

cisteína. En versiones particulares, los residuos sustituidos ocurren en sitios accesibles del anticuerpo. La sustitución de esos residuos con cisteína hace que los grupos de tiol se posicionen ahí mismo en sitios accesibles del anticuerpo y pueden utilizarse para conjugar el anticuerpo con otras fracciones, como fracciones de medicamentos o fracciones de medicamentos de enlace para crear un inmunoconjugado, como se describe más adelante. En algunas versiones, se puede sustituir con cisteína a uno o más de los siguientes residuos: V205 (numeración Kabat) de la cadena ligera, A118 (numeración de la UE) de la cadena pesada y S400 (numeración de la UE) de la cadena pesada de la región Fc. Es posible generar anticuerpos creados con cisteína de acuerdo a lo descrito en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.° 7.521.541.

e. Derivados de anticuerpos

En algunas versiones, se puede introducir una o más modificaciones al anticuerpo anti-CD3 de la invención (p.ej., un anticuerpo anti-CD3 biespecífico de la invención que se une al CD3 y a una segunda molécula biológica, p.ej., a un antígeno de superficie celular, un antígeno tumoral, como un anticuerpo TDB de la invención o sus mismas variantes) para que dispongan de fracciones no protéicas conocidas y disponibles. Las fracciones adecuadas capaces de ser derivadas del anticuerpo

incluyen pero no se limitan a polímeros solubles en agua. Ejemplos no restrictivos de polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/polietilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrán, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1, 3-dioxolano, poli-1, 3, 6-trioxano, copolímero de anhidro maleico/etileno, poliaminoácidos (ya sean homopolímeros o copolímeros aleatorios) y polietilenglicol de dextrán o poli (n-vinil pirrilidona), homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de etileno/óxido de polipropileno, poliol polioxietilado (p.ej., glicerol), alcohol polivinílico y mezclas correspondientes. Los propionaldehídos de polietilenglicol pueden presentar ventajas en el proceso de fabricación debido a su estabilidad en el agua. El polímero puede presentar un cierto peso molecular y puede estar o no ramificado. El número de polímeros ligados al anticuerpo puede variar y, si se liga más de un polímero, pueden ser la misma o diferentes moléculas. En general, el número y/o tipo de polímeros utilizados para derivar puede determinarse con base en consideraciones que incluyen, pero no se limitan a, las propiedades particulares o funciones del anticuerpo que deben mejorarse, ya sea que el derivado del anticuerpo se utilizará en una terapia bajo determinadas condiciones, etc.

En otra versión, se proporcionan los conjugados de un anticuerpo y la fracción no proteica que puede ser calentada por selección mediante la exposición a radiación. En una versión, la fracción no proteica es un nanotubo de carbono (Kam et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 11600-11605 (2005)). La radiación puede ser de cualquier longitud de onda, pero no se limita a longitudes de onda que no dañan células ordinarias, pero que calientan la fracción no proteica a una temperatura en la que se mata a las células próximas a la fracción no proteica del anticuerpo.

B. Métodos recombinantes y composiciones

Es posible producir con los métodos recombinantes y las composiciones anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., el antígeno de la superficie celular, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la invención o las variantes correspondientes), según lo descrito en la patente de EE.UU. N.° 4.816.567. En una versión, se presenta el ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-CD3 aquí descrito. Tal ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos que incluye el VL y/o una secuencia de aminoácidos que incluye el VH del anticuerpo (p.ej. las cadenas pesadas y ligeras del

anticuerpo). En otra versión, se presentan uno o más vectores (p.ej., los vectores de expresión) que incluyen el mencionado ácido nucleico. En otra versión, se presenta una célula huésped que incluye el mencionado ácido nucleico. En una de dichas versiones, una célula huésped consta de (p.ej., fue transformada con): (1) un vector que consta de un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que consta del VL del anticuerpo y una secuencia de aminoácidos que consta del VH del anticuerpo o (2) un primer vector que consta de un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que consta del VL de un anticuerpo y un segundo vector que consta de un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que consta del VH del anticuerpo. En una versión, la célula huésped es eucariota, p.ej., la célula del ovario de un hamster chino (CHO) o una célula linfoide (p.ej., la célula Y0, NS0, Sp20). En una versión, se presenta el método para formar un anticuerpo anti-CD3, donde el método comprende el cultivo de una célula huésped que consta de un ácido nucleico que codifica al anticuerpo, como se presenta arriba, en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo y, de manera optativa, recupera el anticuerpo de la célula huésped (o el medio de cultivo de la célula huésped).

Para la producción recombinante de un anticuerpo anti-CD3, se aísla e inserta ácido nucleico codificante de un anticuerpo,

como se describe anteriormente, en uno o más vectores para una clonación y/o expresión adicional en una célula huésped. Es posible aislar y secuenciar dicho ácido nucleico fácilmente por medio de procedimientos convencionales (p. ej., mediante sondas oligonucleótidas que son capaces de unirse específicamente a genes codificantes de las cadenas pesadas y livianas del anticuerpo).

Dentro de las células huésped consideradas apropiadas para la clonación o expresión de los vectores codificantes de anticuerpos se incluyen las células procariotas y eucariotas que se describen en el presente. Por ejemplo, es posible producir anticuerpos en bacterias, en particular, cuando no se requiere glucosilación ni la función efectora de Fc. Para la expresión de fragmentos de anticuerpos y polipéptidos en bacterias, véase, p. ej., los siguientes números de las patentes de EE.UU.: 5,648,237, 5,789,199, y 5,840,523. (Véase, a su vez, Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), págs. 245-254, descripción de la expresión de fragmentos de anticuerpos en *E. coli*.) Después de la expresión, es posible aislar el anticuerpo de la pasta de células bacterianas en una fracción soluble y se puede purificar aún más.

Además de las procariotas, los microbios eucariotas tales como los hongos filamentosos o las levaduras son huéspedes adecuados

de clonación o expresión para vectores codificantes de anticuerpos como, por ejemplo, cepas de hongos o levaduras cuyas vías de glucosilación se han "humanizado", resultando, así, en la producción de un anticuerpo con un patrón de glucosilación parcialmente o totalmente humano. Véase Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), y Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

Las células huésped consideradas apropiadas para la expresión de anticuerpos glicosilados se derivan, a su vez, de organismos pluricelulares (invertebrados y vertebrados). Entre los ejemplos de células de invertebrados se incluyen las células de los insectos y de las plantas. Se han identificado numerosas cepas baculovirales que se pueden usar en conjunción con las células de los insectos, especialmente para la transfección de las células de la *Spodoptera frugiperda*.

A su vez, es posible usar los cultivos de las células vegetales como huéspedes. *Véase, p. ej.*, los siguientes números de las patentes de EE.UU.: 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, y 6,417,429 (descripción de la tecnología PLANTIBODIES™ para la producción de anticuerpos en plantas transgénicas).

Las células de los vertebrados también se pueden usar como huéspedes. Por ejemplo, las líneas celulares de los mamíferos que se adaptan para crecer en suspensión pueden resultar útiles. Algunos ejemplos de aquellas líneas celulares huésped

de los mamíferos que pueden resultar útiles son: una línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (COS-7); una línea de riñón embrionario humano (293 o células 293, como se describe, p. ej., en Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de riñón de hámster neonato (BHK); células de Sertoli de ratón (células TM4, como se describe, p. ej., en Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1); células de riñón de mono verde africano (VERO-76); células de carcinoma cervical humano (HELA); células de riñón canino (MDCK); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A); células de pulmón humano (W138); células de hígado humano (Hep G2); tumor mamario de ratón (MMT 060562); células TRI, como se describe, p. ej., en Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); células MRC 5; y células FS4. Entre otras de las líneas celulares huésped de los mamíferos que pueden resultar útiles se incluyen las células del ovario del hámster chino (CHO), incluidas las células DHFR-CHO (Urlaub et al., Proc. *Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 77:4216 (1980)); y las líneas celulares de mieloma como, por ejemplo, Y0, NS0 y Sp2/0. Para una revisión de ciertas líneas celulares huésped de los mamíferos que resultan apropiadas para la producción de anticuerpos, véase, p. ej., Yazaki y Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), págs. 255-268 (2003).

C. Ensayos

Es posible identificar, seleccionar o caracterizar los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., el antígeno de la superficie celular, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la invención o las variantes correspondientes) que se proporcionan en el presente en relación con sus propiedades químicas o físicas y/o las actividades biológicas por medio de varios ensayos conocidos en la materia.

1. Ensayos de unión y demás ensayos

En un aspecto, se prueba un anticuerpo anti-CD3 de la invención en relación con su actividad de unión de antígenos, por ejemplo, a través de métodos tales como ELISA, Western blot, etc.

En otro aspecto, es posible usar ensayos de competencia para identificar un anticuerpo que compite con un anticuerpo anti-CD3 de la invención para la unión con el CD3.

En un ensayo ejemplar de competición, se incuba el CD3 inmovilizado en una solución que comprende un primer anticuerpo etiquetado que se une al CD3 y un segundo anticuerpo no etiquetado que se analiza en relación con su capacidad para

competir con el primer anticuerpo en la unión al CD3. El segundo anticuerpo se puede encontrar presente en un hibridoma sobrenadante. A modo de control, se incuba el CD3 inmovilizado en una solución que comprende un primer anticuerpo etiquetado, pero no así el segundo anticuerpo no etiquetado. Después de la incubación bajo condiciones permisivas para la unión del primer anticuerpo al CD3, se elimina el anticuerpo excedente sin unir y se mide la cantidad de etiquetas asociadas al CD3 inmovilizado. Si la cantidad de etiquetas asociadas al CD3 inmovilizado es significativamente más reducida en la muestra de la prueba relativa a la muestra de control, esto indica, entonces, que el segundo anticuerpo compite con el primer anticuerpo en la unión con el CD3. Véase, p. ej., Harlow y Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*. Cap.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

2. Ensayos de actividad

En un aspecto, se proporcionan ensayos para la identificación de los anticuerpos anti-CD3 correspondientes con actividad biológica. La actividad biológica puede incluir, por ejemplo, la unión al CD3 (p. ej., CD3 en la superficie de una célula T) o un fragmento peptídico correspondiente, ya sea *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo*. En el caso de un anticuerpo anti-CD3 multiespecífico (p. ej., biespecífico) de la invención (p. ej.,

un anticuerpo TDB con un brazo anti-CD3 y un brazo que reconoce una segunda molécula biológica, p. ej., un antígeno de la superficie celular, p. ej., un antígeno de un tumor), la actividad biológica puede incluir, a su vez, activación de la célula efectora (p. ej., activación de la célula T (p. ej., CD8+ y/o CD4+ célula T)), expansión de la población de células efectoras (es decir, una reducción en la población de las células que expresan la segunda molécula biológica en su superficie celular), y/o matanza de las células objetivo. Se proporcionan los anticuerpos con dicha actividad biológica *in vivo* y/o *in vitro.* En ciertas realizaciones, un anticuerpo de la invención se analiza en relación con dicha actividad biológica, como se describe en detalle en los Ejemplos que se encuentran a continuación.

En algunas representaciones, la actividad comprende la capacidad de sostener la eliminación de células B y/o la activación de células T citotóxicas. En ciertas representaciones, se evalúan las células anti-B que buscan anticuerpos anti-CD3 de la invención (tales como una TDB anti-CD20) para tal eliminación de células B y/o la activación del efecto citotóxico de la actividad de las células T biológicas mediante cualquiera de los métodos aquí descritos, en particular los exjemplos. En algunas representaciones de cualquiera de los ensayos de estas actividades, las PBMC pueden

aislarse a partir de sangre entera de donantes saludables por separación Ficoll. Particularmente, la sangre de seres humanos puede extraerse en jeringas con heparina y las PBMC aisladas con Leucosep y Ficoll Paque Plus. De ser necesario, se pueden separar las células CD4+T y CD8+T con kits Miltenyi conforme las instrucciones del fabricante.

Además, las células pueden lavarse en un medio de RPMI con un 10% de FBS, suplementado con GlutaMax, penicilina y estreptomicina; y se agregaron ~0,2 millones de células suspendidas a una placa con fondo en U de 96 pocillos. Las células pueden cultivarse en RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS a 37 °C en una incubadora de cultivo de células estándar humidificada. Para los ensayos de eliminación de células BJAB, se pueden incubar 20.000 células BJAB con células efectoras, ya sea células T purificadas o huPBMC, como lo indican las proporciones según el ensayo, en presencia de diversas concentraciones de anticuerpos TDB durante 24 horas. Para los ensayos de eliminación de células B endógenas, se pueden incubar 200.000 huPBMC en diversas concentraciones de anticuerpos TDB durante 24 horas.

Tras el cultivo, las células pueden lavarse con un tampón FACS (BSA al 0.05 %, azida de Na al 0.05 % en PBS) y suspenderse en 100µl de un tampón FACS con 1 µg/ml de yoduro de propidio. Los datos pueden recopilarse en un citómetro de flujo FACSCalibur y

analizarse con FlowJo. Las células B vivas pueden descartarse como células PI-CD19 o PI-CD20+B mediante FACS y puede obtenerse el recuento de células absoluto con perlas FITC agregadas a la mezcla de la reacción como control de recuento interno. El porcentaje (%) de eliminación de células puede calcularse con base en los controles no tratados con TDB. Las células T activadas se pueden detectar por la expresión de superficie de CD69 y CD25 mediante el uso de anti-CD69-FITC y anti-CD25-PE.

D. Inmunoconjugados

La invención, a su vez, proporciona inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo anti-CD3 que se conjuga a uno o más agentes citotóxicos, tales como medicamentos o agentes quimioterapéuticos, agentes inhibidores del crecimiento, toxinas (p. ej., toxinas proteicas, toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal, o animal, o fragmentos de la misma), o isotopos radioactivos.

En una realización, un inmunoconjugado es un conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) donde se conjuga un anticuerpo a uno o más medicamentos, que incluye, pero no se limita a, un maitansinoide (véase los siguientes números de las patentes de EE.UU.: 5,208,020, 5,416,064 y la patente europea EP 0 425 235 B1); una auristatina como, por ejemplo, las fracciones DE y DF del fármaco monometil auristatina (MMAE y MMAF) (véase los

siguientes números de las patentes de EE.UU.: 5,635,483 y 5,780,588, y 7,498,298); una dolastatina; una calicheamicina o derivado de la misma (véase los siguientes números de las patentes de EE.UU.: 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, y 5,877,296; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); y Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); una antraciclina como, por ejemplo, daunomicina o doxorrubicina (véase Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); y el siguiente número de las patentes de EE.UU.: 6,630,579); un metotrexato; una vindesina; un taxano como, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel y ortataxel; un tricoteceno; y CC1065.

En otra realización, un inmunoconjugado comprende un anticuerpo anti-CD3, como se describe en el presente, conjugado con una toxina enzimáticamente activa o con un fragmento de la misma, que incluye, pero no se limita a, difteria de cadena A, fragmentos activos no vinculantes de la toxina de la difteria, exotoxina de cadena A (a partir de Pseudomonas aeruginosa), ricina de cadena A, abrina de cadena A, modeccina de cadena A,

alfa-sarcina, proteínas de Aleurites fordii, proteínas de diantina, proteínas de Phytolacca americana (PAPI, PAPII, y PAP-S), inhibidor de Momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de Saponaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y tricotecenos.

En otra realización, un inmunoconjugado comprende un anticuerpo anti-CD3, como se describe en el presente, conjugado con un átomo radioactivo para formar un radioconjugado. Se encuentra disponible una variedad de isotopos radioactivos para la producción de radioconjugados. Algunos ejemplos incluyen At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} e isotopos radioactivos de Lu. Cuando el radioconjugado se usa para la detección, puede comprender un átomo radioactivo para los estudios cintigráficos, por ejemplo, tc99m o I123, o una etiqueta de espín para las imágenes por resonancia magnética nuclear (NMR) (también conocida como resonancia magnética (MRI)), como, por ejemplo, iodo-123 nuevamente, iodo-131, indio-111, flúor-19, carbono-13, nitrógeno-15, oxígeno-17, gadolinio, manganeso o hierro.

Se puede conjugar un anticuerpo con un agente citotóxico por medio de una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales como, p. ej., N-succinimidil-3-(2-piridilditiol) propionato (SPDP), succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC), iminotiolano (IT), derivados

de imidoésteres bifuncionales (como, p. ej., dimetil adipimidato HCl), ésteres activos (como, p. ej., disuccinimidil suberato), aldehídos (como, p. ej., glutareldehído), compuestos bis-azido (como, p. ej., bis (p-azidobenzoil) hexandiamina), derivados bis-diazonio (como, p. ej., bis-(p-diazoniumbenzoil)-etilendiamina), diisocianatos (como, p. ej., 2,6-diisocianato de tolieno), y compuestos de flúor bis-activos (como, p. ej., 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Por ejemplo, se puede preparar una inmunotoxina de ricina según se describe en Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987). El ácido triaminepentaacético 1-isotiocianatobencil-3- metildietileno (MX-DTPA) etiquetado con carbono-14 es un agente quelante ejemplar para la conjugación de radionucleótidos en el anticuerpo. Véase WO94/11026. El enlace puede ser un "enlace escindible" que facilita la liberación de un fármaco citotóxico en la célula. Por ejemplo, es posible usar un enlace ácido lábil, un enlace peptídico, un enlace fotolábil, un enlace dimetil o un enlace con contenido de disulfuro (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); Patente de EE.UU. No. 5,208,020).

Los presentes inmunoconjugados o ADCs contemplan expresamente, pero no se limitan a, los conjugados preparados con re-agentes de enlace cruzado, que incluyen, pero no se limitan a, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC,

SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, y sulfo-SMPB, y SVSB (succinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato) que se encuentran comercialmente disponibles (p. ej., en Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., EE.UU.).

E. Métodos y composiciones para el diagnóstico y la detección

En ciertas realizaciones, cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., un antígeno de la superficie celular, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la invención o las variantes correspondientes) es útil para la detección de la presencia de un CD3 en una muestra biológica. El término "detección", según su uso en el presente, incluye la detección tanto cuantitativa como cualitativa. En ciertas realizaciones, una muestra biológica comprende una célula o un tejido.

En una realización, se proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en un método de diagnóstico o detección. En un aspecto adicional, se suministra un método para la detección de la presencia de un CD3 en una muestra biológica. En ciertas realizaciones, el método implica contactar la muestra biológica con un anticuerpo anti-CD3, según se describe en el presente,

bajo condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-CD3 al CD3, y detectar si se forma un complejo entre el anticuerpo anti-CD3 y el CD3. Dicho método puede ser *in vitro* o *in vivo*.

En ciertas realizaciones, se proporcionan anticuerpos anti-CD3 etiquetados. Las etiquetas incluyen, pero no se limitan a, etiquetas o fracciones que se detectan directamente (como, por ejemplo, etiquetas fluorescentes, cromofóricas, electrodensas, quimioluminiscentes y radiactivas), como así también fracciones, tales como enzimas o ligandos, que se detectan indirectamente, por ejemplo, a través de una reacción enzimática o de una interacción molecular. Las etiquetas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, los radioisótopos ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, y ^{131}I, fluoróforos como, por ejemplo, quelatos de tierra rara o fluoresceína y sus derivados, rodamina y sus derivados, dansilo, umbeliferona, luceriferasas, por ejemplo, la luciferasa de luciérnaga y la luciferasa bacteriana (Patente de EE.UU. No. 4,737,456), luciferina, 2,3-dihidroftalazinedionas, la peroxidasa de rábano rusticano (HRP), la fosfatasa alcalina, la β-galactosidasa, la glucoamilasa, la lisozima, la sacarida, las oxidasas como, por ejemplo, la glucosa oxidasa, la galactosa oxidasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, las oxidasas heterocíclicas como, por ejemplo, la uricasa y la xantina oxidasa, acoplada con una

enzima que emplea peróxido de hidrógeno para oxidar un precursor de un tinte como, por ejemplo, HRP, la lactoperoxidasa o la microperoxidasa, biotina/avidina, etiquetas de espín, etiquetas con bacteriófagos, radicales libres estables, y similares.

F. Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de un anticuerpo anti-CD3 de la invención (p. ej., el anticuerpo anti-CD3 biespecífico de la invención que se une al CD3 y a una segunda molécula biológica como, por ejemplo, un antígeno de la superficie celular como, p. ej., un antígeno de un tumor, como un anticuerpo TDB de la invención o la variante correspondiente) se preparan al mezclar dicho anticuerpo con el grado deseado de pureza con uno o más portadores farmacéuticamente aceptados de carácter opcional (*Pharmaceutical Sciences de Remington,* 16a edición, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los portadores farmacéuticamente aceptados son, por lo general, no tóxicos para los receptores en las dosis y las concentraciones empleadas, e incluyen, pero no se limitan a: tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluidos el ácido ascórbico y la metionina, conservantes (como el cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro

de benzalconio; cloruro de bencetonio; butil, fenol o alcohol bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m- cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas como, p. ej., albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, mañosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; iones formadores de sales como el sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos proteicos de Zn), y/o agentes tensoactivos no iónicos tales como el polietilenglicol (PEG). Los presentes portadores farmacéuticamente aceptables de carácter ejemplar incluyen, a su vez, agentes intersticiales para la dispersión farmacológica tales como glicoproteínas hialuronidasa solubles activas a pH neutro (sHASEGP), por ejemplo, glicoproteínas hialuronidasa PH-20 solubles en humanos tales como rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Ciertas sHASEGPs ejemplares y los métodos de uso, incluido rHuPH20, se describen en los siguientes números de las publicaciones de las patentes de EE.UU.: 2005/0260186 y 2006/0104968. En un aspecto, una sHASEGP se combina con uno o

más glicosaminoglicanos adicionales como, por ejemplo, las condroitinas.

Las formulaciones de anticuerpos liofilizadas de carácter ejemplar se describen en la patente de EE.UU. No. 6,267,958. Las formulaciones de anticuerpos acuosas incluyen las descriptas en la patente de EE.UU. No. 6,171,586 y WO2006/044908, las últimas formulaciones incluyen un tampón de histidina-acetato.

La presente formulación puede contener, a su vez, más de un ingrediente activo según sea necesario en relación con la indicación específica que se esté tratando, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Por ejemplo, podría resultar deseable proporcionar un agente terapéutico adicional (p. ej., un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, un agente inhibidor del crecimiento, y/o un agente anti-hormonal, como los mencionados anteriormente). Dichos ingredientes activos se encuentran presentes de manera apropiada en combinación en cantidades que son efectivas para los propósitos previstos.

Los ingredientes activos se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente; en

sistemas coloidales de suministro de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en *Pharmaceutical Sciences de Remington,* 16a edición, Osol, A. Ed. (1980).

Es posible elaborar preparaciones de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el anticuerpo, matrices que están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas.

Las formulaciones a usar para la administración *in vivo* son, por lo general, estériles. La esterilidad se puede lograr con facilidad, por ejemplo, por medio de la filtración a través de membranas de filtración estériles.

G. Métodos y composiciones terapéuticos

Es posible usar cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., el antígeno de la superficie celular, p. ej., el antígeno de un tumor, como los anticuerpos TDB de la invención o las variantes correspondientes) en los métodos terapéuticos.

En un aspecto, se proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser

usado como un medicamento. En otros aspectos, se proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en el tratamiento o en el retraso correspondiente al progreso de un trastorno de proliferación celular (p. ej., cáncer) o de un trastorno autoinmunitario (p. ej., artritis). En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en un método de tratamiento. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en un método de tratamiento de un individuo con un trastorno de proliferación celular o con un trastorno autoinmunitario que comprenda la administración a dicho individuo de una cantidad efectiva del anticuerpo anti-CD3. En una realización de la antes mencionada naturaleza, el método comprende, a su vez, la administración al individuo de una cantidad efectiva de, al menos, un agente terapéutico adicional, según se describe anteriormente. En otras realizaciones, la invención proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en la mejora de la función inmunitaria de un individuo que padezca un trastorno de proliferación celular o un trastorno autoinmunitario. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en un método para la mejora de la función inmunitaria de un individuo que padezca un trastorno de proliferación celular o un trastorno autoinmunitario que comprenda la administración al individuo de una cantidad

efectiva del anticuerpo anti-CD3 para activar las células efectoras (p. ej., células T, p. ej., CD8+ y/o CD4+ células T), expandir (incrementar) una población de células efectoras, reducir una población de células objetivo (p. ej., una célula que expresa una segunda molécula biológica reconocida por un anticuerpo anti-CD3 de la invención como, por ejemplo, un anticuerpo TDB biespecífico de la invención), y/o matar una célula objetivo (p. ej., célula objetivo de un tumor). Un "individuo", conforme a cualquiera de las realizaciones anteriores, puede ser un humano.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un anticuerpo anti-CD3 para ser usado en la fabricación o preparación de un medicamento. En una realización, el medicamento se usa para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular (p. ej., cáncer) o de un trastorno autoinmunitario (p. ej., artritis). En una realización adicional, el medicamento es para ser usado en un método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular o de un trastorno autoinmunitario que comprenda la administración a un individuo con un trastorno de proliferación celular o con un trastorno autoinmunitario de una cantidad efectiva del medicamento. En una realización de la antes mencionada naturaleza, el método comprende, a su vez, la administración al individuo de una cantidad efectiva de, al menos, un agente terapéutico adicional, según se describe

anteriormente. En una realización adicional, el medicamento se usa para activar las células efectoras (p. ej., células T, p. ej., CD8+ y/o CD4+ células T), expandir (incrementar) una población de células efectoras, reducir una población de células objetivo (p. ej., una célula que expresa una segunda molécula biológica reconocida por un anticuerpo anti-CD3 de la invención como, por ejemplo, un anticuerpo TDB biespecífico de la invención), y/o matar células objetivo (p. ej., célula objetivo de un tumor) en el individuo. En una realización adicional, el medicamento es para ser usado en un método para la mejora de la función inmunitaria de un individuo que padezca un trastorno de proliferación celular o un trastorno autoinmunitario que comprenda la administración al individuo de una cantidad efectiva del medicamento para activar las células efectoras (p. ej., células T, p. ej., CD8+ y/o CD4+ células T), expandir (incrementar) una población de células efectoras, reducir una población de células objetivo (p. ej., una célula que expresa una segunda molécula biológica reconocida por un anticuerpo anti-CD3 de la invención como, por ejemplo, un anticuerpo TDB biespecífico de la invención), y/o matar una célula objetivo (p. ej., célula objetivo de un tumor). Un “individuo”, conforme a cualquiera de las realizaciones anteriores, puede ser un humano.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método

para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular (p. ej., cáncer) o de un trastorno autoinmunitario (p. ej., artritis). En una realización, el método comprende la administración al individuo que padezca un trastorno de proliferación celular o un trastorno autoinmunitario de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-CD3. En una realización de la antes mencionada naturaleza, el método comprende, a su vez, la administración al individuo de una cantidad efectiva de, al menos, un agente terapéutico adicional, según se describe anteriormente. Un "individuo", conforme a cualquiera de las realizaciones anteriores, puede ser un humano.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para la mejora de la función inmunitaria de un individuo que padezca un trastorno de proliferación celular o un trastorno autoinmunitario en un individuo con un trastorno de proliferación celular o con un trastorno autoinmunitario. En una realización, el método comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-CD3 para activar las células efectoras (p. ej., células T, p. ej., CD3+ y/o CD8+ células T), expandir (incrementar) una población de células efectoras, reducir una población de células objetivo (p. ej., una célula que expresa una segunda molécula biológica reconocida por un anticuerpo anti-CD4 de la invención como, por ejemplo, un anticuerpo TDB biespecífico de la invención), y/o

matar una célula objetivo (p. ej., célula objetivo de un tumor). En una realización, un "individuo" es un humano.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un cáncer hematológico tal como un cáncer de células B (por ejemplo, linfoma de células B maduras) por medio de la administración de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-CD3 de la invención, como un anticuerpo anti-CD3 biespecífico de la invención, como una TDB que busca células anti-B, como un CD20-TDB con un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20. En un aspecto adicional de la realización, el linfoma de células B maduras es un linfoma no Hodgkin (NHL). En un aspecto adicional de la realización, el NHL es seleccionado del grupo que comprende: linfoma difuso de células B grandes semejantes a las del centro germinal (GCB), linfoma difuso de células B grandes semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL), leucemia prolinfocítica de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma o leucemia esplénico, inclasificable, linfoma esplénico difuso de células

B pequeñas de la pulpa roja, variante de leucemia de células vellosas, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas pesadas alfa, enfermedad de cadenas pesadas gamma, enfermedad de cadenas pesadas μ, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de zona marginal nodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT), linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico en células T/histiocitos, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma cutáneo primario, linfoma tipo pierna, linfoma difuso de células B grandes positivo al virus de Epstein-Barr del anciano, linfoma difuso de células B grandes asociado con la inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de células B grandes positivo al ALK, linfoma plasmablástico, linfoma de células B grandes tras enfermedad de Castleman asociada a infección por virus HHV8, linfoma primario de efusión: linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de

Hodgkin. En una realización preferente de la invención, el método abarca el tratamiento de un cáncer que comprende linfoma difuso de células B grandes semejantes a las del centro germinal (GCB), linfoma difuso de células B grandes semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL).

En una realización, el método comprende la administración a un individuo que padezca dicho cáncer hematológico (como un cáncer de células B, por ejemplo, linfoma de células B) de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-CD3 de la invención, como un anticuerpo TDB biespecífico, como un CD20-TDB que comprende un brazo dirigido a anti-CD20 y un brazo dirigido a anti-CD3. En otras realizaciones, un CD20 TDB es co-administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización, el agente terapéutico es un anticuerpo dirigido a CD20. En una realización, un CD20 TDB is co-administrado con uno o más anticuerpos dirigidos a CD20 seleccionados del anticuerpo monoclonal quimérico CD20, rituximab (Rituxan®) o del anticuerpo monoclonal CD20,

obinutuzumab (Gazyva®). En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y obinutuzumab.

En una realización adicional, el anticuerpo anti-CD3 de la invención (por ejemplo, el CD20 TDB), con o sin un anticuerpo monoclonal CD20, es administrado con un agente quimioterapéutico y/o un conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC). En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales seleccionados de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP). En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con CHOP, donde la vincristina se reemplaza con un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con un ADC seleccionado de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b (como, por ejemplo, anti-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE o el conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b que se describe en los documentos de las patentes de EE.UU. 8,088,378 y/o 2014/0030280, o polatuzumab vedotina), un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD19, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD22, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD45 y un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD32.

En otra realización, el agente terapéutico es un modificador

biológico. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante

negativo tipo II.

En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y uno o más agentes quimioterapéuticos. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y CHOP. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y CHOP, donde la vincristina se reemplaza con un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con un ADC seleccionado de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b (como, por ejemplo, anti-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE o el conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b que se describe en los documentos de las patentes de EE.UU. 8,088,378 y/o 2014/0030280, o polatuzumab vedotina), un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD19, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD22, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD45 y un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD32. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab y uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como

TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante negativo tipo II.

En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab, uno o más agentes quimioterapéuticos, y uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la

activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante negativo tipo II.

En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con rituximab, un ADC, y uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un

agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante negativo tipo II.

En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab y uno o más agentes quimioterapéuticos. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab y

CHOP. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab y un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab y CHOP, donde la vincristina se reemplaza con un ADC. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con un ADC seleccionado de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b (como, por ejemplo, anti-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE o el conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD79b que se describe en los documentos de las patentes de EE.UU. 8,088,378 y/o 2014/0030280, o polatuzumab vedotina), un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD19, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD22, un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD45 y un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CD32. En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab y uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3,

B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante negativo tipo II.

En una realización, un CD20 TDB es co-administrado con obinutuzumab, un ADC, y uno o más modificadores biológicos seleccionados de un inhibidor BCL-2 (como GDC-0199/ABT-199), lenalidomida (Revlimid®), un inhibidor PI3K delta (como Idelalisib (Zydelig®)), un antagonista de unión al eje PD-1, un agonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la activación, p. ej., CD40, CD226, CD28, OX40 (p. ej., AgonOX), GITR, CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB, o ILA), CD27 (p. ej., CDX-1127), HVEM, o CD127, un antagonista, p. ej., anticuerpo agonista, dirigido contra una molécula co-estimuladora para la

inhibición, p. ej., CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (p. ej., 1-metil-D-triptofano (también conocido como 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (p. ej., TRX518) o arginasa, ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101, o Yervoy®), tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675,206, urelumab (también conocido como BMS-663513), MGA271, un antagonista dirigido contra un TGF beta, p. ej., metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008), LY2157299k, y una transferencia adoptiva de una célula T (p. ej., una célula T citotóxica o CTL) que expresa un receptor antigénico quimérico (CAR), p. ej., transferencia adoptiva de una célula T que comprende un receptor TGF beta dominante negativo, p. ej., un receptor TGF beta dominante negativo tipo II

.En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende un anticuerpo anti-CD20. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 es rituximab. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo B-Ly 1 humanizado. En una realización, el anticuerpo B-Ly 1 humanizado es obinituzumab. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 es ofatumumab, ublituximab, o ibritumomab tiuxetan.

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende un agente alquilante. En una realización,

el agente alquilante es 4-[5-[Bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il]ácido butanoico y las sales del mismo. En una realización, el agente alquilante es bendamustina.

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende un inhibidor de BCL-2. En una realización, el inhibidor de BCL-2 es 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metiyl}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida y las sales de la misma. En una realización, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax (CAS n.°: 1257044-40-8).

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). En una realización, el inhibidor de PI3K inhibe la isoforma delta de PI3K (p.ej. P110δ). En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es 5-fluoro-3-fenil-2 - [(1S) -1- (7H-purin-6-ilamino) propil] -4 (3H) -quinazolinona y las sales de la misma. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es idelalisib (CAS n.°: 870281-82-6). En una realización, el inhibidor de PI3K inhibe las isoformas alfa y delta de PI3K. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es 2-{3-[2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2-4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropanamida y las sales de la misma.

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK). En una realización, el inhibidor de BTK es1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona y las sales de la misma. En una realización, el inhibidor de BTK es ibrutinib (CAS n.°: 936563-96-1).

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento adicional comprende talidomida o un derivado de la misma. En una realización, la talidomida o un derivado de la misma es (RS)-3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihidro-2H-isoindol- 2-il) piperidina-2,6-diona y las sales de la misma. En una realización, la talidomida o un derivado de la misma es lendalidomida (CAS n.°: 191732-72-6).

En un aspecto adicional de la invención,el tratamiento adicional comprende una o más de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina o prednisolona (CHOP). En una realización, el tratamiento adicional comprende además un anticuerpo anti-CD20 según lo antes descrito (p.ej. GA-101 o Rituxan®). Puede utilizarse, sin limitación, cualquiera de los métodos y tratamientos anteriores para cualquier tipo de cáncer, que incluye, por ejemplo, el tratamiento de un cáncer de células B o cáncer de mama.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método

para el tratamiento de cánceres HER2 positivos. En una realización, el método comprende la administración a un individuo que padezca dicho cáncer de una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-HER2 de la invención, como un anticuerpo TDB biespecífico, con un brazo dirigido anti-HER2 y un brazo dirigido anti-CD3. En una realización preferente, el HER2-TDB posee un perfil de toxicidad aceptable cuando se lo administra en una dosis efectiva al paciente. En una realización, el brazo CD3 del HER2-TDB con un perfil de toxicidad aceptable es un brazo CD3 de baja afinidad. En una realización, el brazo CD3 del HER2-TDB con un perfil de toxicidad aceptable es 40G5c.

En una realización preferente, el cáncer HER2 positivo es un cáncer de mama HER2 positivo o cáncer gástrico HER2 positivo. En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se dirigen a la vía HER. En una realización, el agente terapéutico que se dirige a la vía HER es seleccionado de un inhibidor EGFR, un inhibidor HER2, un inhibidor HER3, y/o un inhibidor HER4. En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de trastuzumab (Herceptin®), T-DM1 (Kadcyla®) y pertuzumab (Perjeta®). En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con trastuzumab. En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con T-DM1. En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con pertuzumab.

En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con trastuzumab y pertuzumab. En una realización, un HER2 TDB es co-administrado con T-DM1 y trastuzumab.

En un aspecto adicional, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden alguno de los anticuerpos anti-CD3 previstos en el presente, p.ej. para utilizar en alguno de los métodos clínicos anteriores. En una realización, una fórmula farmacéutica comprende alguno de los anticuerpos anti-CD3 previstos en el presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una formulación farmacéutica comprende alguno de los anticuerpos anti-CD3 previstos en el presente y, al menos, un agente clínico adicional, por ejemplo, según lo descrito en el presente.

Los anticuerpos de la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes en un tratamiento. Por ejemplo, un anticuerpo de la invención puede coadministrarse con, al menos, un agente clínico adicional. En ciertas realizaciones, un agente clínico adicional es un agente quimioterapéutico, agente inhibidor del crecimiento, agente citotóxico, agente utilizado en terapia de radiación, agente anti-angiogénesis, agente apoptótico, agente anti-tubulina, u otro agente, tal como un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (p.ej. un inhibidor de tirosina quinasa), inhibidor de HER1 / EGFR (p.ej. erlotinib (Tarceva*TM*),

inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (p.ej. Gleevec*TM* (mesilato de imatinib)), un inhibidor de la COX-2 (p.ej. celecoxib), interferón, citoquinas, anticuerpos que no sean el anticuerpo anti-CD3 de la invención, como un anticuerpo que se une a uno o más de los siguientes receptores ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-beta, BlyS, APRIL, BCMA VEGF, o VEGF objetivo, TRAIL/Apo2, PD-1, PD-L1, PD-L2, u otro agente bioactivo o de química orgánica.

En algunas modalidades, la invención proporciona un método en el que el agente clínico adicional es un glucocorticoide. En una realización, el glucocorticoide es dexametasona.

Dichas terapias de combinación indicadas anteriormente abarcan la administración combinada (donde dos o más agentes clínicos se incluyen en las mismas formulaciones o formulaciones separadas) y la administración separada, en cuyo caso, se pueden producir la administración del anticuerpo de la invención antes, simultáneamente, o después de la administración del agente o agentes clínicos adicionales. En una realización, la administración del anticuerpo anti-CD3 y la administración de un agente clínico adicional se producen en un mes o en el plazo de aproximadamente una, dos o tres semanas, o en aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis días, el uno del otro. También se puede usar cualquiera de los anticuerpos anti-CD3 de la invención (p. ej., los anticuerpos

anti-CD3 biespecíficos de la invención que se unen a CD3 y a una segunda molécula biológica como, p. ej., el antígeno de la superficie celular, el antígeno de un tumor, como el anticuerpo TDB de la invención o la variante correspondiente) en combinación con el tratamiento de radiación.

Un anticuerpo de la invención (o cualquier agente clinico adicional) se puede administrar por cualquier medio adecuado, que incluye parenteral, intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. En algunas representaciones, el anticuerpo se administra por vía subcutánea. En algunas representaciones, el anticuerpo anti-CD3 que se daministra mediante inyección subcutánea exhibe una respuesta menos tóxica en el paciente en que el mismo anticuerpo anti-CD3 le es administrado por inyección intravenosa. La dosis puede administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante inyecciones, como inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. En el presente se contemplan varios cronogramas de administración de la dosis que incluyen, por ejemplo, administraciones únicas o múltiples, en diversos puntos de tiempo, administración en bolo e infusión de pulso.

Los anticuerpos de la invención se formularían, dosificarían y administrarían de manera coherente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero específico que se trata, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el cronograma de la administración y otros factores conocidos por los médicos. El anticuerpo no necesariamente debe ser, pero se formula opcionalmente con uno o más agentes utilizados en la actualidad para prevenir o tratar el trastorno en cuestión. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad del anticuerpo presente en la formulación, el tipo de trastorno o tratamiento y otros factores analizados anteriormente. En general, se utilizan en las mismas dosis y vías de administración que se describen en el presente, o aproximadamente del 1 al 99% de las dosis descritas en el presente, o en cualquier dosis y por cualquier vía que se determine que es empíricamente/clínicamente adecuada.

Para la prevención o el tratamiento de la enfermedad, la dosis adecuada de un anticuerpo de la invención (cuando se usa solo o en combinación con uno o más de otros agentes clínicos adicionales) dependerá del tipo de enfermedad a tratar, el tipo de anticuerpo, la gravedad y el curso de la enfermedad, si el

anticuerpo se administra con fines preventivos o clínicos, tratamiento previo, la historia clínica del paciente y la respuesta al anticuerpo, y la discreción del médico tratante. El anticuerpo se administra convenientemente al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos.

Como propuesta general, la cantidad clínicamente eficaz del anticuerpo anti-CD3 administrada a humanos estará en el rango de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg del peso corporal del paciente ya sea mediante una o más administraciones. En algunas realizaciones, el anticuerpo utilizado es de alrededor de 0,01 a 45 mg/kg, alrededor de 0,01 a 40 mg/kg, alrededor de 0,01 a 35 mg/kg, alrededor de 0,01 a 30 mg/kg, alrededor de 0,01 a 25 mg/kg, alrededor de 0,01 a 20 mg/kg, alrededor de 0,01 a 15 mg/kg, alrededor de 0,01 a 10 mg/kg, alrededor de 0,01 a 5 mg/kg, o alrededor de 0,01 a 1 mg/kg administrador diariamente, por ejemplo. En una realización, un anticuerpo anti-CD3 descrito en el presente se administra a humanos a una dosis de alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 1100 mg, alrededor de 1200 mg, alrededor de 1300 mg o alrededor de 1400 mg el día 1 de los ciclos de 21 días. La dosis puede administrarse como una dosis única o con dosis múltiples (p.ej. 2 o 3 dosis), como

infusiones. Para las dosis repetidas durante varios días o más, según la condición, el tratamiento se mantendría, en general, hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Una dosis ejemplar del anticuerpo estaría en el rango de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg. Por lo tanto, una o más dosis de alrededor de 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg o 10 mg/kg (o cualquier combinación de las mismas) podría administrarse al paciente. Dichas dosis pueden administrarse intermitentemente, por ejemplo, cada semana o cada tres semanas (p.ej. de modo tal que el paciente reciba de aproximadamente dos a unas veinte o, por ejemplo, alrededor de seis dosis del anticuerpo anti-CD3). Puede administrarse una dosis de carga inicial más elevada, seguida de una o más dosis más bajas. El avance de este tratamiento se monitoriza fácilmente a través de técnicas y ensayos convencionales.

En algunas realizaciones, los métodos pueden comprender además un tratamiento adicional. El tratamiento adicional puede ser terapia de radiación, cirugía, quimioterapia, terapia genética, terapia de ADN, terapia viral, terapia de ARN, inmunoterapia, trasplante de médula osea, nanoterapia, terapia de anticuerpo monoclonal o una combinación de los anteriores. El tratamiento adicional puede ser en forma de tratamiento adyuvante o neoadyuvante. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es la administración del inhibidor de molécula

pequeña enzimática o del agente anti-metastásico. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es la administración de agentes limitantes de efectos secundarios (p.ej. agentes destinados a disminuir la ocurrencia o gravedad de los efectos secundarios del tratamiento, como los agentes antinauseosos, etc.). En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es la terapia de radiación. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es cirugía. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es una combinación de terapia de radiación y cirugía. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es la irradación gamma. En algunas realizaciones, el tratamiento adicional puede ser una administración separada de uno o más de los agentes clínicos antes descritos.

H. Artículos de fabricación

En otro aspecto de la invención, se proporciona un artículo de fabricación que contiene materiales útiles para el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de los trastornos antes descritos. El artículo de fabricación comprende un envase y una etiqueta o un inserto del empaque en o asociado con el envase. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, bolsas de solución IV, etc. Los envases pueden estar formados de diversos materiales como vidrio o plástico. El envase contiene una composición que es por sí misma o combinada

con otra composición eficaz para tratar, prevenir o diagnosticar la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede tener una bolsa de infusión o un vial que tiene un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la compoisición es un anticuerpo de la invención. La etiqueta o el inserto del empaque indica que la composición se utiliza para tratar la condición de elección. Por otra parte, el artículo de fabricación puede comprender (a) un primer envase con una composición contenida en el mismo, en el que la composición comprende un anticuerpo de la invención; y (b) un segundo envase con una composición contenida en el mismo, en el que la composición comprende un agente citotóxico o de otro modo clínico adicional. El artículo de fabricación en esta realización de la invención puede comprender, además, un inserto del empaque que incique que la composiciones pueden utilizarse para tratar una condición especíica. Opcional o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo (o tercer) envase que comprende una solucíoon amortiguadora farmacéuticamente aceptable, como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otras

soluciones amortiguadoras, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

III. EJEMPLOS

Los siguientes son ejemplos de métodos y composiciones de la invención. Se entiende que pueden ponerse en práctica otras diversas versiones, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

Ejemplo 1. Generación de Anticuerpos Anti-CD3

Antígenos CD3ε

A. CD3ε humano y macaco biespecíficos+ CD3γ fusionado con IgG2a-Fc de ratón (CD3εγ-muFc)

El ADNc que codifica porciones extracelulares de CD3ε humano o de mono cynomolgus (macaco) o CD3γ se fusionó en el C-terminal con un IgG2a de ratón en Fc para generar fusiones de CD3-Fc. Los ADNc que codifican los dominios extracelulares de CD3ε y CD3γ humano o macaco se generaron con ARN total de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) activada con anti-CD3/anti-CD28. Las PBMC normales se activaron mediante anti-CD3 y anti-CD28 inmovilizados por placa en RPMI complementado con un 10% de FBS durante 72 h. El ARNm total se aisló con un mini kit RNeasy de Qiagen. Se clonó el ADNc con iniciadores

específicos de genes por RT-PCR en vectores TOPO con productos de PCR amplificados con polimerasa Taq siguiendo el protocolo proporcionado con el kit de clonación TOPO TA de Invitrogen. Los fragmentos resultantes se introdujeron en un vector de expresión mamífero que contiene un dominio Fc de IgG2a murino por subclonación libre de restricciones con polimerasa de ADN de alta fidelidad Phusion (New England Biolabs, Catálogo n.° M0530L). Los fragmentos de CD3 se amplificaron de esta manera con la superposición de las regiones contenidas en el plásmido de la plantilla para orientarlos directamente en forma descendente de la secuencia de la señal y el N-terminal al Fc murino.

Tanto para las construcciones humana como de macaco, el CD3ε-Fc que contiene el plásmido se co-expresó temporalmente con el CD3γ-Fc que contiene el plásmido en las células CHO mamíferas. Los heterodímeros de CD3ε/γ se purificaron con sefarosa de proteína A (Pharmacia Biotech).

B. Conjugados de KLH de péptido de N-terminal (CD3ε-KLH)

Se sintetizaron fragmentos de péptidos que contienen secuencias de N-terminal de CD3ε de macaco y humano. Los fragmentos destinados a la inmunización se conjugaron con hemocianina de lapa californiana (KLH), una proteína portadora ampliamente utilizada para generar una respuesta inmune

importante. Al añadir la cisteína de origen natural en la posición 28 para el CD3ε de macaco y humano permitía el acoplamiento de KLH activada por maleimida a la cisteína de C-terminal que contiene tiol.

*C. CD3ε-26mero-CD3*γ de cadena sencilla *(CD3εγ)*

Los ADNc que codifican porciones extracelulares de subunidades CD3ε y CD3γ humanas fueron generados por RCP. Los aminoácidos 1-97 de CD3ε humano y los aminoácidos 1-81 de CD3γ humano se conectaron con un conector peptídico flexible de 26 aminoácidos para formar una construcción de CD3ε-26mero-CD3γ (CD3εγ) (Figura 1). La construcción se clonó en un vector de expresión con un His-tag para la secreción de *E. coli* con el promotor de fosfatasa alcalina y la secuencia de la señal de secreción STIII. CD3εγ se purificó en una columna Ni y posteriormente se volvió a plegar. A continuación, el CD3εγ debidamente plegado se purificó luego con una columna de afinidad OKT3.

Además, para algunos experimentos de aglutinación, se compró CD3ε comercial a Creative Biomart, Shirley, New York 11967 (Número de catálogo CD3E-2194H).

Inmunizaciones

A. Inmunizaciones de ratón

Se inmunizó a ratones BALB/c o C57BL/6 (2 µg o 10 µg/inyección

por ratón). Los antígenos, suspendidos en adyuvante de monofosforil lípido A /trehalosa dicorinomicolato, se inyectaron en la almohadilla de la pata a intervalos de 3 a 4 días por un total de 12-15 refuerzos. Tres días después del refuerzo previo a la infusión final, se recolectaron linfocitos de bazos y nódulos linfáticos de ratones inmunizados. Los linfocitos de los ratones aislados se fusionaron con células de mieloma SP2/0-Ag14 (Recolección de cultivo tipo estadounidense) con el aparato Cyto Pulse CEEF-50 (Cyto Pulse Sciences). Brevemente, después de lavar dos veces con medio C de Citofusion (N.° de cat. LCM-C), las células del bazo y las células SP2/0-Ag14 aisladas se mezclaron en una proporción de 1:1 y luego se suspendieron a 10 millones de células/ml en medio C de Citofusion, se realizó electrofusión de acuerdo con la instrucción del fabricante. Las células fusionadas se cultivaron en medio C de ClonaCell-HY (N.° de cat. 03803) durante la noche a 37 °C en una incubadora de CO_2 al 7%. Al día siguiente, las células fusionadas se centrifugaron y luego se suspendieron en 10 ml de medio C de ClonaCell-HY y luego se mezclaron suavemente con 90 ml de medio D basado en metilcelulosa ClonaCell-HY (N.° de cat. 03804) que contiene componentes de HAT. Las células se colocaron en placas OmniTray (Thermo Scientific) y se permitió su crecimiento a 37 °C en una incubadora de CO_2 al 7%. Después de 6 a 7 días de incubación,

se recogieron clones de hibridoma individuales con ClonePix FL (Molecular Devices) y se transfirieron en placas de cultivo de células de 96 pozos (N.° 353075, Becton Dickinson) con medio E de 200 µl/pozo de ClonaCell-HY (N.° de cat. 03805). Los medios de cultivo de hibridoma se cambiaron antes de la evaluación ELISA.

B. Inmunizaciones de conejo

Se realizaron inmunizaciones en conejos con 0,5 mg/inyección con CD3ε-KLH humano y de macaco CFA/IFA cada 2 semanas por 5 inyecciones (d0, d14, d28, d42, d56). Se tomaron sangrados los días 52 y 66.

Las fusiones y selecciones de PEG se realizaron de la siguiente manera: Se evaluaron los clones para unión a la porción N-terminal de CD3ε conjugada con tiroglobulina (THY) con ELISA. Se determinó que todos los clones positivos tienen una reacción cruzada con CD3ε de macaco mediante ELISA y se seleccionaron 16 clones únicos para subclonación. Se extrajo el ARN total del sedimento celular congelado y se purificó con un kit RNeasy de Qiagen siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADNc de primera cadena se sintetizó con un paso de RT-PCR (Qiagen). Los dominios VH y VL de conejo se amplificaron aún más con PCR con un protocolo descrito para generar genotecas inmunes de conejo (Kontermann y Dubel. *Antibody Engineering*. 1: 115-123, 2010).

Se designó la degeneración moderada para representar los genes de inmunoglobulina de la línea germinal del conejo común.

Selección de anticuerpos

A. Selección de hibridoma de ratón

3 días después del cambio de medios, se seleccionaron supernadantes de hibridoma mediante ELISA para la unión con CD3ε tanto humano como de macaco, como se describe a continuación. Todos los clones positivos de ELISA se seleccionaron además mediante citometría de flujo para la unión a células T Jurkat humanas, PBMC humanas y PBMC de macaco (Figuras 2 y 3). Se purificaron supernadantes de hibridoma mediante cromatografía de afinidad de Proteína A, luego se realizó una filtración estéril (tamaño de poro de 0,2-µm, Nalge Nunc International, NY, EE.UU.) y se almacenaron a 4°C en PBS. Se confirmaron mAbs purificados mediante ELISA antes de la evaluación en ensayos funcionales. Se determinó el isotopo mAb con un kit para isotipos de anticuerpos monoclonales de ratón de Roche Diagnostics Corporation.

La Figura 4A muestra las secuencias de aminoácidos de dominios variables de cadena ligera y pesada de los anticuerpos anti-CD3 13A3, 72H6 y 19B1. La Figura 4A también delimita las secuencias de HVR para cada uno de los tres anticuerpos. Las Figuras 4B, 4C, 5A y 5B muestran las secuencias de aminoácidos de dominios

variables de cadena ligera y pesada de otros anticuerpos anti-CD3.

B. Selección después de las inmunizaciones de conejo

Se clonaron ocho secuencias de cadena pesada individuales y seis secuencias de cadena ligera individuales de las líneas de células de hibridoma. La Figura 7 muestra las secuencias de cadena pesada y ligera para uno de estos anticuerpos, Rab17. Debido a la gran similitud en la secuencia se decidió enfocarse en 6 pares pesados y ligeros. Los 6 anticuerpos resultantes se expresaron como IgG quiméricos de conejo/humano a pequeña escala (cultivos de 100 ml de 293S) y se seleccionaron para la unión a CD3 epsilon mediante ELISA.

Caracterización de anticuerpos: ensayos de afinidad de unión y actividad de activación de células T

A. Ensayo ELISA de unión de CD3εγ

El ensayo ELISA de unión de CD3εγ se llevó a cabo en placas ELISA de microtitulación de 96 pozos (Greiner, Alemania) recubiertos con aminoácidos de N-terminal de CD3ε ya sea humano/de macaco conjugados con THY o CD3ε/γ ya sea humano/de macaco fusionado con Fc murino a 2 µg/ml en una solución amortiguadora de carbono de 0,05 M (pH 9,6), 4°C durante la noche. Después de lavar tres veces con solución amortiguadora

de lavado (0,05% Tween 20 en PBS), las placas se bloquearon con 200 µL de diluyentes de ensayo ELISA con BSA. Se añadieron e incubaron 100 µL de supernadantes cultivados o mAb purificados diluidos durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces y se incubaroncon IgG Fc anti ratón de cabra conjugado con HRP durante 1 hora. Después de lavar tres veces, se detectó una enzima ligada al agregar 100 µL/pozo de sustrato de TMB (BioFX Laboratories, MD, EE.UU.) durante 5 minutos. Se detuvieron las reacciones al agregar 100 µL/pozo de reactivo de detención (BioFX Laboratories, MD, EE.UU.) y la detección de color a $A_{630\ nm}$.

B. Análisis de citometría de flujo

Células T Jurkat humanas, PBMC humanas o PBMC de macaco se lavaron dos veces con solución amortiguadora de tinción de FACS (solución salina amortiguada con fosfato que contiene un 1% de suero fetal bovino) y luego se suspendieron en solución amortiguadora de tinción de FACS hasta una concentración final de 5 x 10^6 celulas/ml. Se agregaron células de 100 µl a la placa de cultivo de tejido de 96 pozo con fondo en U (#353077, Becton Dickinson) y se agregaron 100 µl de supernadantes de hibridoma o mAbs purificados diluidos. Después de 30 minutos de incubación en hielo, se lavaron las células dos veces con solución amortiguadora de tinción de FACS y se tiñeron

posteriormente con anticuerpo IgG anti ratón de cabra conjugado con FITC o aloficocianina (APC)(#1012-11, Southern Biotech) a una dilución de 1:300 durante 30 minutos. Después de lavar dos veces con solución amortiguadora de tinción de FACS, las células se analizaron mediante citometría de flujo FACSCalibur (BD Biosciences). Los datos se analizaron con el software FlowJo (Tree Star, Inc.).

C. Ensayo de activación de célula T humana

Se recolectó sangre humana en jeringas heparinizadas y se aisló PBMC con Leucosep (Greiner Bio-one, n.° de cat. 227290P) y Ficoll Paque Plus (GE Healthcare Biosciences, n.° de cat. 95038-168), según lo recomendado por la fabricación. Las células se lavaron en medio RPMI que contiene un 10% de FBS, complementado con GlutaMax (Gibco, n.° de cat. 35050-061), penicilina y estreptomicina (Gibco, n.° de cat.15140-122), y se agregaron ~0,2 millones de células suspendidas a una placa con fondo en U de 96 pocillos. Se agregaron anticuerpos anti-CD3 entre 0,01 y 10 µg/ml. Después cultivar durante ~ 20 horas, se lavaron las células con solución amortiguadora FACS (0,5% BSA, 0,05% azida de Na en PBS). Luego se tiñeron las células con anti-CD69-FITC (BD, cat n.° 555530), anti-CD25-PE (BD, cat n.° 555432) anti-CD4-APC (BD, cat n.° 555349) o anti-CD8-APC (BD, cat n.° 555369) en solución amortiguadora FACS, se lavaron con

solución amortiguadora FACS y se suspendieron en 100 ul de solución amortiguadora de FACS que contiene 1µg/ml de yoduro de propidio. Se recopilaron los datos en un citómetro de flujo FACSCalibur y se analizaron con FlowJo. Se determinó el grado de activación de las células T comparando el porcentaje de población CD69 + y CD25 + en las células CD4 + o CD8 + T.

D. Ensayo de activación de células T en macacos

Se extrajo sangre de macaco en tubos heparinizados. Se lisaron glóbulos rojos dos veces con tampón de lisis de glóbulos rojos ACK (0,874% de NH4Cl, 0,1% de KHCO3, 0,00368 de EDTA de disodio). Las células se lavaron en medio RPMI que contiene un 10% de FBS, complementado con GlutaMax (Gibco, n.° de cat. 35050-061), penicilina y estreptomicina (Gibco, n.° de cat.15140-122), y se agregaron ~0,2 millones de células suspendidas a una placa con fondo en U de 96 pocillos. Se agregaron anticuerpos anti-CD3 a 10 µg/ml. Después cultivar durante ~ 20 horas, se lavaron las células con solución amortiguadora FACS (0,5% BSA, 0,05% azida de Na en PBS). Luego se tiñeron las células con anti-CD69-FITC (BD, n.° de cat. 555530), anti-CD25-PE (BD, n.° de cat. 555432) anti-CD4-APC (BD, n.° de cat. 551980) en solución amortiguadora FACS, se lavaron con solución amortiguadora FACS y se suspendieron en 100 µg de solución amortiguadora de FACS que contiene 1 µg/ml

de yoduro de propidio. Se recopilaron los datos en un citómetro de flujo FACSCalibur y se analizaron con FlowJo. Se determinó el porcentaje de activación de células T al comparar el porcentaje de la población de CD69+ y CD25+ en las células T CD4+.

Generación de variantes de anticuerpos anti-CD3

A. Clonación y secuenciación de hibridomas de reacción cruzada humano/macoco de ratón CD3εγ

Se extrajo el ARN total de células de hibridoma de ratón con el kit RNeasy (Qiagen) y se sintetizó ADNc de primera cadena con un kit SuperScript III RT (Invitrogen). Se amplificaron genes de anticuerpo con RCP de polimerasa Taq con corrección de errores con una mezcla de cebadores 5′ degenerados y cebadores 3′ Cγ□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Se purificaron los productos RCP y se obtuvieron las regiones variables de los anticuerpos de cadenas ligeras y pesadas mediante la secuenciación del producto de RCP. Se digirieron las regiones variables de anticuerpo de cadenas ligeras y pesadas con enzimas de restricción adecuadas y se clonaron en los vectores de expresión pRK respectivos. Los anticuerpos murinos se expresaron en 293 células.

B. Humanización

Se alinearon las secuencias de hibridomas de reacción cruzada de humano/macaco CD3εγ hasta lograr el consenso humano o los dominios variables pesados o ligeros de la línea germinal más homólogos posibles (Figura 7). Se derivó una secuencia de consenso llamada mu40G5c de los dominios variables de cadena pesada o ligera de los clones de hibridona relacionados (Figura 7). Se diseñaron regiones hipervariables (HVR) en marcos humanos de selector para generar injertos de CDR humanizados (consulte, por ejemplo, las figuras 8A-8F). Variantes humanizadas se evaluaron en forma de fragmentos Fab o como IgG. Las posiciones de dominio VL 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) y las posiciones de dominio VH 26-35 (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) se utilizaron para los injertos (Figuras 8A-8F). También se generaron variantes adicionales que incluyeron varias combinaciones de una o más posiciones de vernier de ratón y se evaluaron para determinar la afinidad de unión (consulte, p.ej., las Figuras 9A-9F). Se incorporaron residuos de dominio de variables murinas en posiciones seleccionadas de *vernier* en una secuencia humanizada final con base en su capacidad para mejorar la afinidad de unión. La Figura 10 muestra las afinidades de unión monovalentes para los anticuerpos humanizados seleccionados para los diferentes antígenos CD3ε. La Figura 11 muestra las afinidades de unión para las variantes de afinidad del anticuerpo anti-CD3

humanizado 38E4 (38E4v1-38E4v9) y 40G5c.

C. Mapeo parátopo

Cada residuo en HVR-L3 y HVR-H3 de hu38E4 se mutó por separado a la alanina con la mutagénesis Kunkle. Además, la posición 95 en HVR-H3 también se mutó a serina, treonina o glutamato. Se expresaron la variantes con estas mutaciones puntuales como Fab en células HEK293 y se seleccionaron inicialmente con un método de cinética de ciclo único en un Biacore T100. También se aumentaron las variantes seleccionadas y se purificaron para un método convencional de cinética por multiciclo. Para la cinética de ciclo único, se inmovilizaron chips de sensor Biacore serie S CM5 con anticuerpos Fab anti-humanos (kit de captura de Fab humana, GE Healthcare). Cada Fab fue capturado de sobrenadante de cultivo y las concentraciones crecientes (que van desde 3 nM a 250 nM en tampón de IESE) de CD3εγ humano fueron inyectados secuencialmente con un caudal de 30 µl/min en un solo ciclo de análisis sin regeneración de la superficie entre las inyecciones; se adquirió una disociación de 10 min para cada ciclo. Para el ciclo múltiple de cinética convencional, se inmobilizaron CD3εγ humano, CD3εγ macaco o un 27-mer péptido sobre chip sensor Biacore serie S CM5 con el uso del kit de acoplamiento amino de Biacore. Diluciones seriadas 3 veces de cada variante Fab se inyectaron con un caudal de 30

µl/min. Cada muestra se analizó con un protocolo de Asociación de 3 minutos y disociación de 3 minutos. En ambos métodos, los chips Biacore se regeneraron mediante 10 mM glicina (pH 1.7). Se corrigió la respuesta de unión mediante sustracción en blanco y se utilizó un modelo de Languir 1:1 de colocación simultánea de k_{on} y k_{off} para el análisis de la cinética. Los efectos de estas mutaciones, resumidos en la figura 12, indican residuo de la cadena ligera R96 y residuos de cadena pesada Y97, R99 y F100b juegan un papel crítico en el enlace a CD3εγ.

D. Mapeo epítopo CD3

Se introdujeron mutaciones de la alanina en CD3ε1-27-Fc para evaluar el reconocimiento de epítopos de anticuerpos de anti-CD3ε N-terminal vinculante. Se inmovilizó cada variante de CD3ε1-27-Fc en placas Nunc Maxisorp de un día para el otro en PBS a 2 µg/ml a 4 °C. Tras bloquear las placas con leche en polvo al 2% en PBS con 0,05% de Tween 20 durante 1h, se agregó 100 µl de 3 nM anti-CD3ε a cada uno bueno y se dejó enlazar durante 1h a 25 °C. Después de 6 lavados con PBS con un 0,05% Tween 20, se detectó la unión de anticuerpos por la adición de anti-ratón IgG-HRP de anticuerpo secundario, como se muestra en la figura 13A.

CD3εγ se sub clonó en un Fagémido M13 que contiene una etiqueta de gD C-terminal seguido de un codón de parada ámbar, para que

pueda aparece en fago o expresarse en una cepa no supresora de *E. coli*. Se utilizó este Fagémido CD3εγ como una plantilla para hacer las mutaciones individuales de alanina en CD3ε mediante mutagénesis Kunkel. Cada mutante de alanina CD3ε que aparece en Fago, se confirmó por secuenciación del ADN aislado de una sola colonia, crecido durante la noche en 2YT/Carb plus fago KO7 ayudante y se purificó mediante la precipitación de PEG. El efecto de la mutación de alanina en CD3εγ en la unión de anticuerpos anti-CD3 se evaluó mediante un fago ELISA. Se inmovilizó cada anticuerpo anti-CD3 en una placa maxisorp NUNC a 2 µg/ml de tampón PBS durante la noche a 4 °C. Se agregó el sobrenadante fago purificado que muestra una variante de alanina CD3εγ (1.0 OD450) a la placa y se dejó enlazar a temperatura ambiente con agites durante 1 h. Después del lavado, se detectó fago ligado con anti-M13-HRP (GE Healthcare cat. # 45-001-419). Se comparó el ligado de cada variante de alanina CD3εγ con el ligado fago CD3εγ tipo salvaje (figura 13B). También se caracterizaron las variantes de alanina que afectaron enlace con anticuerpos anti-CD3, por la evaluación de enlace como una función de la concentración de fago (Figura 13C).

Para cuantificar el impacto de las mutaciones de alanina en CD3 en la unión de anticuerpos, se expresaron mutantes de alanina de CD3 en una cepa de no supresora de *E. coli*. Las variantes

CD3εγ secretadas fueron capturadas de la fracción periplásmica cruda mediante el uso del anticuerpo anti-CD3 UCHT1v9. Se inmobilizó a UCHT1v9 en un chip serie S CM5 a través del acoplamiento de amina mediante el uso del kit de captura del anticuerpo anti-humano IgG (Fc) (BR-1008-39) de GE Healthcare. Se realizaron mediciones SPR en el instrumento Biacore 4000, mediante el software de evaluación cinética. Para medir las afinidades vinculantes monovalentes, se utilizaron anticuerpos anti-CD3 biespecíficos, en los cuales un brazo era el anti-CD3 a ser probado y el brazo reconoció un antígeno irrelevante. Los anticuerpos anti-CD3 biespecíficos se transmitieron por el sobrenadante capturado en una serie de concentración de diluciones dobles de 0,39 a 100 nM. La cinética resultante (figura 13D) se midió y calculó con el software de Biacore 4000 BIAevaluation (código de producto 28-9664-57).

E. Mapeo estructural del lugar de unión de CD3ε

1. Hu38E4.v1 Fab

Se mezcló Hu38E4.v1 Fab, disuelto en NaCl 0,15 M, 25 mM tris, pH 7,5 a 10 mg/ml y un doble exceso molar (1 mg) de péptido CD3ε, QDGNEEMGGITQTPYK (N.° de ID de SEC.: 284) (Figura 14A) y se sometió a ensayos de cristalización. Se realizó la proyección inicial con una matriz rala de precipitados en formato de difusión de vapor por gota sentada. Los cristales

optimizados se desarrollaron en una mezcla 1:1 con una solución de depósito con 70% de v/v de metilpentano, y 0,1 m de tampón HEPES a un pH de 7,5. El depósito se utilizó como crioprotector. Los cristales se transferirieron a temperatura criogénica por inmersión súbita en nitrógeno líquido.

Los datos de difracción de co-cristales péptidos hu38E4.v1 y CD3ε se recopilaron en línea de haz del Advanced Photon Source hu38E4, con un detector CCD v1. Luego, se integraron las defracciones registradas pueden y se ampliaron con el uso del programa HKL2000.

La estructura se escalonó mediante el método de reemplazo molecular (MR) utilizando el programa Phaser. El modelo de búsqueda de MR fue una sub-unidad Fab derivada de una estructura cristalina del complejo HGFA/Fab (código PDB: 2R0L). El péptido de complejo CD3ε se desarrolló en la estructura basada en un mapa Fo-Fc. Como consecuencia, la estructura se refinó con los programas REFMAC5 y PHENIX, implementando las funciones objetivo de probabilidad, el método de refinamiento de factor-B individual anisotrópico y el método de refinamiento TLS, para lograr la convergencia. Las estadísticas de datos y el refinamiento se muestran en la tabla 3A.

TABLA 3A. Recopilación de datos y estadísticas de refinamiento para el complejo hu38E4.v1/CD3ε

Grupo de espacio	P3221
Células unitarias	a=73,2Å, b=73,2Å,c=183,7Å α=90° β=120° γ=90°
Resolución	50,0 - 1,95 Å
Cantidad total de reflejos	42632 (4188)[1]
Integridad (%)	100 (100)
Redundancia	19,7 (8,3)
I/σ	7,1 (3,0)
Rsym[2]	0,112 (0,812)
Rango de resolución	50 - 1,95 Å
Rcryst[3] / Rfree[4]	0,152/0,185
Atomos que no son de hidrógeno	3960
Moléculas de agua	446
Promedio B, General	21,97
Promedio B, Proteína	20,63
Promedio B, Agua	32,27
longitudes de enlace r.m.s.d.	0,009 Å
ángulos r.m.s.d.	1,258°

[1]Los valores entre paréntesis son para la cubierta con resolución más alta, que es 2,02 Å–1,95 Å.

[2]Rsym = $\Sigma|I_{hi} - I_h|/ \Sigma I_{hi}$, donde I_{hi} es la intensidad aumentada de la observación relacionada con la simetría *i*th del reflejo *h* e I_h es el valor medio.

[3]Rcryst = $\Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}| / \Sigma_h F_{o,h}$, donde $F_{o,h}$ y $F_{c,h}$ son las amplitudes de factor estructural observadas y calculadas para

el reflejo *h*.

[4]El valor de R_{libre} se calcula para el 5% de las reflexiones escogidas de forma aleatoria en el perfeccionamiento.

La estructura cristalina del complejo péptido Fab/CD3ε hu38E4.v1 se determinó a una resolución del 1.9Å. La estructura reveló que el péptido CD3ε hace un pequeño giro y se inserta profundamente en la hendidura entre las cadenas pesadas y ligeras de Fab 38E4.v1 (figuras 14B y 14C). La unión entierra 666 Å2 del área de superficie accesible de solvente entre el péptido y el fragmento Fab y consiste en una intrincada red de enlace interacciones iónicas, hidrofóbicas y de hidrógeno (Figura 14D). El anillo de piroglutamato (pyroglu) N-terminal se empaca contra la cadena pesada Tyr33 y hace un enlace de hidrógeno con la cadena pesada His35 en RHV-H1. La cadena lateral abultada del residuo F100b en HVR-H3 empuja a His35 en una orientación adecuada para su interacción con pyroglu y explica la pérdida de enlace observada cuando F100b muta a alanina, un residuo de la cadena lateral pequeño. Además, en consonancia con los resultados del análisis de alanina, el R96 en CDR-L3 hace una unión hidrógena crítica con el grupo carboxilo en el pyroglu, mientras que Y97 en CDR-H3 hace una unión hidrógena con el Met7 del péptido CD3ε (figura 14E). Curiosamente, mientras que la substitución de alanina en R99 en

CDR-H3 tiene un impacto dramático en la unión del antígeno, la estructura revela que esta cadena apunta fuera del péptido CD3ε y no se involucra en las interacciones con el péptido. En cambio, R99 hace amplios contactos con varios residuos en CDR-H3, entre ellos un enlace de hidrógeno con D101 y un empaque hidrofóbico contra Y100a que también impacta en el residuo vernier, Y49 LC (figura 14F). Estas interacciones son, probablemente, importantes para el apoyo y la disposición general de los bucles CDR en el 38E4.v1 Fab organizando la crítica hendidura central entre las cadenas pesadas y ligeras para permitir el enlace de péptido CD3ε.

La Figura 14G identifica todos los residuos de la 38E4.v1 Fab que estaban decididos a residir dentro de 5 Å desde el péptido CD3ε. Estos residuos de contacto antígeno son idénticos entre hu38E4.v1 y hu40G5c, con la excepción que ese residuo G96 de hu38E4.v1 es un residuo de serina (S96) en hu40G5 (ver figura 14 H, que representa la ubicación del residuo de contacto G96 de hu38E4.v1).

Los contactos entre anti-CD3 (38E4.v1) y el péptido $CD3\varepsilon_Y$ se calculan con base en el análisis de alanina. Los epítopos reconocidos por el 38E4v1 anti-CD3 son contactos con una distancia de 3,5 Angstroms o menos, como en la siguiente tabla 3B. De este análisis, se descubrió que los epítopos CD3 Gln1 (PCA1, ácido piroglutámica), Asp2, Glu6 y Met7 son un contacto

importante que forman residuos con la paratopes de la cadena ligera y las regiones variables de la cadena pesada del anticuerpo CD3.

TABLA 3B. Contactos de CD3 para el complejo hu38E4.v1/CD3ε

Cadena de anticuerpos	**Residuos**	**Nombre del átomo**	**Átomo**	**Péptido CD3**	**Residuos**	**Nombre del átomo**	**Átomo**	**Distancia**
/L/	96(ARG)	NH2	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,76
/H/	35(HIS)	NE2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	2,85*
/L/	96(ARG)	NH1	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,9
/L/	96(ARG)	CZ	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,24
/H/	33(TYR)	CG	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,27
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	3,28
/H/	100(TYR)	CD1	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,33
/H/	33(TYR)	CB	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,34
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	CD	C	3,35
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,44
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,45
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	CD	C	3,47
/H/	50(TRP)	CZ3	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,48
/L/	**94(LEU)**	**N**	**N**	/A/	2(ASP)	OD1	O	2,71
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	2(ASP)	OD1	O	3,23
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	2(ASP)	CB	C	3,44
/H/	100(TYR)	CE1	C	/A/	2(ASP)	O	O	3,48

/L/	**91(SER)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	2,88
/L/	27(ASN)d	ND2	N	**/A/**	**3(GLY)**	**O**	**O**	2,96
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	3,22
/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	3(GLY)	O	O	3,3
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	32(TYR)	CE2	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	91(SER)	O	O	/A/	3(GLY)	CA	C	3,49
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**4(ASN)**	**N**	**N**	2,81
/L/	27(ARG)f	NH1	N	**/A/**	**4(ASN)**	**O**	**O**	3,06
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	4(ASN)	CB	C	3,11
/L/	92(PHE)	CZ	C	/A/	4(ASN)	OD1	O	3,43
/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	OE1	O	2,58*
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE2	O	2,74*
/L/	27(ARG)f	NH1	N	**/A/**	**6(GLU)**	**O**	**O**	2,77
/L/	27(ASN)d	ND2	N	**/A/**	**6(GLU)**	**O**	**O**	3,04
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,2
/L/	30(LYS)	CD	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,35
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	CD	C	3,36
/H/	100(TYR)	CE2	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3.4
/H/	98(SER)	CA	C	/A/	6(GLU)	OE2	O	3,42
/H/	100(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	CB	C	3,44
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,47
/H/	97(TYR)	OH	O	**/A/**	**7(MET)**	**N**	**N**	2,87
/L/	27(ARG)f	NE	N	**/A/**	**7(MET)**	**O**	**O**	2,95
/H/	97(TYR)	OH	O	/A/	7(MET)	CB	C	3,49
/L/	27(ARG)f	CD	C	/A/	7(MET)	O	O	3,5

*Representa la vinculación de hidrógeno entre dos cadenas laterales.

Las células sombreadas grises representan los contactos de la vinculación de hidrógeno confiables.

Los contactos en negrita son enlaces del hidrógeno formados entre las cadenas laterales y la columna vertebral de la cadena principal.

2. SP34v52 Fab

SP34v52 Fab se disolvió en 0,25 M NaCl, pH de MES 25 mM 5,5 a 10 mg/mL. La proyección de cristalización inicial se realizó con una matriz rala (PEGII, Qiagen) en un formato de difusión de vapor por gota sentada. Se encontró un hit de cristalización en una gota con el depósito que contiene 0,2 M $CaCl_2$; 0,1M HEPES pH 7,5 y 30% w/v PEG 4000. Se desarrollaron cristales optimizados de una mezcla de proteína µL 2 y 2 µL de la solución de depósito que contiene 20-23% w/v PEG 3350; 0,1M, pH HEPES 7,2, 0,1 M de $CaCl_2$. Se utilizó el método de difusión de vapor por gota colgante y la caída final de cristalización se incubó a 18 °C.

Se recolectaron los datos de difracción de SP34v52 Fab en línea de haz de Stanford Synchrotron Light Source 12-2, con un detector de PILATUS. Luego, se integraron las defracciones

registradas con un programa XDS y se ampliaron con el uso del programa SCALA. La estructura se escalonó mediante el método de reemplazo molecular (MR) utilizando el programa Phaser. El modelo de búsqueda de MR es una sub-unidad Fab derivada de una estructura cristalina del complejo HGFA/Fab (código PDB: 2R0L). El péptido de complejo CD3ε se desarrolló en la estructura con base en un mapa Fo-Fc. Como consecuencia, la estructura se refinó con los programas REFMAC5 y PHENIX, implementando las funciones objetivo de probabilidad, el método de refinamiento de factor-B individual anisotrópico y el método de refinamiento TLS, para lograr la convergencia. Las estadísticas de datos y el refinamiento se muestran en la tabla 4.

TABLA 4. Recopilación de datos y estadísticas de refinamiento para SP34v52

Grupo de espacio	P622
Células unitarias	a=b=146.3Å, c=80.1Å α=90° β=90° γ=120°
Resolución	50,0 - 2,50 Å
Cantidad total de reflejos	18004 (170)[1]
Integridad (%)	100 (100)
Redundancia	19,3 (19,7)
I/σ	24,0 (3,6)
Rsym[2]	0,127 (0,896)
Rango de resolución	50 - 2,50 Å
Rcryst[3] / Rfree[4]	0,152/0,185
Atomos que no son de hidrógeno	3451
Moléculas de agua	123

Promedio B, General	29,59
Promedio B, Proteína	29,81
Promedio B, Agua	22,47
longitudes de enlace r.m.s.d.	0,007 Å
ángulos r.m.s.d.	1,163°

[1]Los valores entre paréntesis son para la cubierta con resolución más alta, que es 2,51 Å–2,50 Å.

[2]Rsym = $\Sigma|I_{hi} - I_h|/ \Sigma I_{hi}$, donde I_{hi} es la intensidad aumentada de la observación relacionada con la simetría *i*th del reflejo *h* e I_h es el valor medio.

[3]Rcryst = $\Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}| / \Sigma_h F_{o,h}$, donde $F_{o,h}$ y $F_{c,h}$ son las amplitudes de factor estructural observadas y calculadas para el reflejo *h*.

[4]El valor de R_{libre} se calcula para las reflexiones de 5% escogidas de forma aleatoria no incluidas en el refinamiento.

En las figuras 14I-14L, las estructuras de cristal de los Fabs hu38E4.v1 y SP34v52 se comparan en la misma orientación. Cuando el péptido CD3ε fue superpuesto en el Fab SP34v52 con la misma orientación que en el hu38E4.v1, se observaron choques evidentes del péptido con SP34v52 (Figura 14L). Los residuos

HVR-H2, R50 y R52 de SP34v52, que no estaban presentes en hu38E4.v1 ni en hu40G5c, se hallaron importantes para la unión de CD3 por SP34v52 (Figura 14L). Estos datos demuestran que hu38E4.v1 y hu40G5c se unen con CD3 de una forma distinta que SP34v52.

La estructura de cristal de hu38E4.v1 en el complejo con el péptido N-terminal de CD3εγ se encuentra ilustrada en las Figuras 14M y 14N. La Figura 14M proporciona una vista ampliada de las interacciones intermoleculares clave involucradas en el contacto del sexto residuo en CD3ε_{γ}. Con una vista alejada, la Figura 14N muestra un modelo de llenado de espacio del complejo del péptido Fab/CD3, donde el quinto residuo está apuntando por completo hacia afuera del sitio de interacción. El sexto residuo, como se muestra, está involucrado en las interacciones con Fab y los puntos dentro del sitio activo.

Ejemplo 2. Generación y selección de Anticuerpos biespecíficos dependientes de células T (TBD)

Un método para emplear el alto potencial citotóxico de las células T para erradicar las células tumorales ha sido el uso de los anticuerpos biespecíficos dependientes de linfocitos T (TBD). Se han informado respuestas clínicas alentadoras con moléculas como blinatumomab dirigidas a células B, el anticuerpo BiTE CD19/CD3-biespecífico. Sin embargo, la promesa

clínica de muchas modalidades de anticuerpos biespecíficos informadas ha sido limitada por las responsabilidades, que incluyen farmacocinética desfavorable, toxicidad y/o problemas de producción. En consecuencia, inicialmente, hemos generado y caracterizado anticuerpos TBD anti-CD3 con combinaciones variadas de los grupos de antígeno antitumoral y anti-CD3 (p. ej., anti-CD20, anti-FcRH5, anti- HER2, anti-LYPD1, anti-LY6E, anti-LY6G6D, anti-PMEL17, anti-CD19, anti-CD22, anti-CD33, anti-CD79A, anti-CD79B, anti-EDAR, anti-GFRA1, anti-MRP4, anti-RET, anti-Steap1, anti-TenB2), producidos como anticuerpos de cuerpo entero en el formato de botón en el ojal (knob-into-hole). Inesperadamente, observamos que ciertas combinaciones (pares) particulares de grupos de antígeno antitumoral y anti-CD3 resultaron en TDB que presentan una actividad favorable en relación con los otros TDB.

Los anticuerpos TBD se produjeron como anticuerpos de longitud completa en el formato de botón en ojal (knob-into-hole) como IgG1 humana, como se describió previamente (Atwell y otros. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). La mitad de los anticuerpos se expresaron en *E. coli* o en células de ovarios de hámster chino (CHO), purificados por cromatografía de afinidad de proteínas A, y los pares adecuados de anticuerpos medios se hibridaron *in vitro* como se describió anteriormente (Spiess y otros. *Nat.*

Biotechnol. 2013). Si la producción de anticuerpos TDB se llevó a cabo en células CHO, el anticuerpo puede incluir una mutación de glicosilación, por ejemplo, en el residuo N297 (p. ej., N297G), de manera tal que el anticuerpo TDB era una variante sin efector e incapaz de iniciar citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La Figura 15 muestra una visión general esquemática de la producción de TDB CD3/CD20.

Luego de la hibridación, los TBD CD3/CD20 se purificaron mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) y se caracterizaron por filtración analítica en gel, espectrometría de masas y electroforesis en gel de poliacrilamida. Los anticuerpos purificados funcionan como un pico único (>99% de la señal) en la filtración en gel con menos del 0,2% de agregados. No se detectaron homodímeros por medio de la espectometría. Los grupos anti-CD20 analizados en la generación de TDB CD3/CD20 incluyeron 2H7v16, 2H7v114, 2H7v511, y GA101. Los grupos anti-CD3 analizados en la generación de TDB CD3/CD20 incluyeron UCHT1v1, UCHT1v9, UCHT1vM1, 72H6, 13A3, 30A1, 41D9a, SP34v52, 40G5c, 38E4v1-38E4v9, 21B2, 125A1 y 21A9. Los TDB CD3/CD20 se analizaron en relación con la unión con CD3, así como con la actividad, según lo evaluado por los ensayos de destrucción de células B *in vitro* y ensayos de activación de células T.

A. Afinidad de unión

Las afinidades de unión para cada uno de los TDB CD3/CD20 se examinaron por medio de análisis FACS o Biacore, como se describió anteriormente para los anticuerpos anti-CD3. En resumen, para los ensayos de unión de Biacore, se inmobilizó CD3εγ humano en el chip sensor Biacore CM5 Serie S, utilizando el kit de acoplamiento de amino de Biacore y los TDB CD3/CD20 o variantes de Fab presentes estaban en el flujo. Para los ensayos de unión de FACS, se incubaron células Bjab (para antígenos de células B) o células Jurkat (para antígenos CD3) con varias concentraciones de anticuerpos TDB a 4 °C durante 30 minutos. Luego, las células fueron enjuagadas e incubadas con el segundo anticuerpo (anti-huIgG-PE; BD Bioscience) durante otros 15 minutos, antes de ser enjuagadas nuevamente y preparadas para el análisis de FACS. La figura 16 muestra los resultados de ensayos de unión de FACS *in vitro* de los TDB CD3/CD20. Los resultados demuestran que las combinaciones particulares del grupo de anticuerpo anti-CD3 y el grupo del antígeno antitumoral (p. ej., grupo anti-CD20) resultan en anticuerpos TDB con propiedades de unión más favorables. La figura 17 muestra las afinidades de unión monovalentes y bivalentes para estos TDB CD3/CD20 particulares. La combinación particular de 2H7v16 con los grupos anti-CD3 (p.ej., UCHT1v9),

por ejemplo, resultó en un TDB CD3/CD20 que mostró una unión sorprendentemente fuerte con las células Bjab y Jurkat en comparación con otros TDB CD3/CD20 analizados con diferentes grupos anti-CD20. La afinidad de unión de otros TDB CD3/CD20 con un grupo anti-CD20 2H7v16 y varios grupos anti-CD3 también fueron analizados (observe las Figuras 18-24).

B. Ensayos in vitro de activación de células T y eliminación de células B.

Los TDB CD3/CD20 generados también se analizaron para determinar su capacidad para soportar la eliminación de células B y la activación del efecto citotóxico de las células T. En estos ensayos, se obtuvieron líneas de células tumorales B (Bjab) a partir de ATCC y se aislaron las PBMC de la sangre completa de los donantes sanos por medio de separación Ficoll. De se necesario, se separaban las células CD8+T y CD4+T con los kits Miltenyi, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células fueron cultivadas en RPMI1640 complementado con 10% FBS (Sigma-Aldrich) a 37 °C en un incubador de cultivos celulares humidificado estándar. Para los ensayos de eliminación de células Bjab, 20.000 células Bjab fueron incubadas con células efectoras ya sea como huPBMCs o células T purificadas, en relaciones indicadas por el ensayo, en presencia de varias concentraciones de anticuerpos TDB durante

un período de tiempo indicado por el ensayo. Para los ensayos de eliminación de células B endógenas, se incubaron 200.000 huPBMCs con varias concentraciones de anticuerpos TDB durante la cantidad de horas indicada en el ensayo. Al final de cada ensayo, las células B vivas fueron separadas como células PI-CD19+ o PI-CD20+ B por medio de FACS, se obtuvo un recuento de células absoluto, con perlas FITC agregadas a la mezcla de la reacción como control de recuento interno. El porcentaje de eliminación de células se calculó con base en los controles no tratados con TDB. Las células T activadas fueron detectadas por la expresión de superficie de CD69 y CD25.

Las eficacias variadas de los anticuerpos TDB generados con biespecificidad para CD3 y una segunda molécula biológica (en esta instancia, CD20), enfatizan las contribuciones impredecibles y críticas de ambos grupos de anticuerpos en la generación de un TDB ejemplar de alta eficacia (consulte Figuras 25-49).

Ejemplo 3. Caracterización de TDB CD3/CD20 ejemplares (TDB CD20)

Caracterizamos en más detalle dos de los TDB CD3/CD20 (TDB CD20) ejemplares descritos anteriormente, que mostraron una alta eficacia en los ensayos *in vitro* de eliminación de células B y activación de células T. El grupo CD20 de cada anticuerpo

TDB era el clon 2H7.v16 de anti-CD20 (observe la figura 50), mientras que el grupo CD3 era el clon UCHT1v9 (consulte, p-ej, Zhu, et ál *Int. J. Cancer*. <62> 62 319-324, 1995) o el clon 40G5c de macaco de reacción cruzada (consulte, p.ej., Figura 51), que comparte actividades comparables.

Materiales y métodos

A. Producción de anticuerpos

Los anticuerpos biespecíficos dependientes de células T (TDB) se produjeron como anticuerpos de longitud completa en el formato de botón en ojal (knob-into-hole) como IgG1 humana, como se describió previamente (Atwell y otros. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). La mitad de los anticuerpos se expresaron en *E. coli, y por lo tanto aglicosilados, purificados por cromatografía de afinidad de proteína A, y los pares adecuados de anticuerpos medios se hibridaron* in vitro como se describió anteriormente (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Luego de la hibridación, los anticuerpos se purificaron mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) y se caracterizaron por filtración analítica en gel, espectrometría de masas y electroforesis en gel de poliacrilamida. Los anticuerpos purificados funcionan como un único pico (>99% de la señal) en la filtración en gel sin agregados detectados (figura 52A) y no se detectaron homodímeros con la

espectrometría de masas (figura 52B).

B. Ensayos in vitro de activación de células T y eliminación de células B.

Se obtienen líneas de células tumorales B a partir de ATCC y se aislaron las PBMC de la sangre completa de los donantes sanos por medio de separación Ficoll. Se separaban las células CD8+T y CD4+T con los kits Miltenyi, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se cultivaban en RPMI1640 complementado con 10%FBS (Sigma-Aldrich). Para los ensayos de eliminación de células B, las células B vivas fueron separadas como células PI-CD19+ B por medio de FACS, se obtuvo un recuento de células absoluto con perlas FITC agregadas a la mezcla de la reacción como control de recuento interno. Las células T activadas fueron detectadas por la expresión de superficie de CD69 y CD25. La inducción de la granzima B intracelular fue detectada por medio de FACS. La concentración de perforina en el medio se detecta por medio de ELISA (eBioscience). Todos los anticuerpos se adquirieron en BD Bioscience.

C. Estudios de eficacia in vivo en modelos murinos

Los ratones SCID y NSG humanizados fueron adquiridos en Jackson Labs. Los ratones transgénicos con CD20 humano y los ratones

transgénicos con CD3 humano fueron producidos como se describe anteriormente (Gong et ál. *J. Immunol.* 174. 817-826, 2005 y de la Here et ál. *J. Exp. Med.* 173: 7-17, 1991), y los ratónes trasgénicos dobles con CD20/CD3 humanos fueron producidos cruzando los dos ratones transgénicos simples. Los modelos de linfoma humano en ratones fueron generados inyectando 5 x 10^6células Bjab-luciferase solas o mezcladas con 10 x 10^6 PBMC de donante humano en HBSS de manera subcutánea en los flancos derechos de 40 ratones hembra. Se trató a los ratones por vía intravenosa con vehículo o TDB CD20 0,5 mg/kg una hora después de la inoculación y una semana después del tratamiento inicial. Los tumores se medían 1-2 veces por semana, y los pesos corporales dos veces por semana después de hasta 7 días a partir del tratamiento final. Si no se observaba pérdida de peso, se dejaba de medir el peso de cierto animal. Si la pérdida de peso era de más del 15% del peso total del cuerpo, los ratones afectados se pesaban a diario, y si excedía el 20%, se sacrificaban (o se dejaban a cargo del personal veterinario). Las observaciones clínicas se realizaron dos veces por semana a lo largo de todo el estudio, para monitorear la salud de los animales, y se sacrificaron todos los animales con tumores de un tamaño o condición que pudiera interferir con la salud o la actividad del mismo. De lo contrario, los animales se sacrificaban 6 meses después del tratamiento

inicial o en caso de ulceración del tumor o si el volumen de este excedía 2500 mm^3.

Los modelos de ratones con leucemia linfocítica crónica (CLL) derivada de pacientes se generaron según la descripción anterior (Bagnara et ál. *Blood.* 117 5463-5472, 2011). En resumen, las 5 x 10^5 células T activadas fueron purificadas de PBMC de CLL e inyectadas de manera retro-orbital en los ratones NSG. Después del injerto de la célula T, 2 x 10^7 PBMC CLL se inyectaron de manera retro-orbital. Después de 14 días, la circulación de las células B y T trasplantadas fue confirmada por el análisis FACS. Los animales implantados exitosamente fueron tratados posteriormente, 3,5 semanas después, con anticuerpos TDB administrados por vía intravenosa, inyectados en la vena de la cola. Los animales fueron sacrificados 6 o 14 días después del tratamiento. Se extrajo la sangre completa por punción del seno retro-orbital utilizando pipetas heparinizadas, y fue trasferida de inmediato a tubos heparinizados, mientras los animales estaban anestesiados, o por punción cardíaca terminal, con una jeringa heparinizada, después de la eutanasia con CO2. Después de la eutanasia con CO2, se recolectaron los bazos. Para todos los estudios, se realizaron observaciones clínicas dos veces por semana para supervisar la salud de los animales. Se medía el peso corporal de los animales al menos una vez por semana. Se aislaron las

PBMC después de la lisis celular de glóbulos rojos, y se analizaron por medio de FACS para células B (muCD45+CD19+) y células T (muCD90.2+CD4+, o muCD90.2+CD8+). Todos los anticuerpos utilizados son adquiridos en BD Biosciences o eBiosciences.

D. Estudio PKPD en monos cynomolgus

Todos los estudios en monos cynomolgus se realizaron utilizando monos cynomolgus criados con esa finalidad, no tratados previamente, de origen chino. Para el estudio de PKPD de dosis única, se administró a 3 monos cynomolgus machos una dosis única en bolo lento IV de 1mg/kg de TDB CD20; para la repetición del estudio de dosis, se administró a 4 monos cynomolgus una dosis en bolo lento IV de 1mg/kg de TDB CD20 una vez por semana, por un total de 4 dosis. Se recolectó la sangre completa o los tejidos en los momentos seleccionados para el recuento de células B y células T por medio de FACS. Se recolectó el suero y se almacenó a -70 °C hasta que se analizó por medio de ELISA para determinar la cantidad de artículo de prueba en cada muestra de suero. Se usaron los perfiles de tiempo-concentración sérica de cada animal para estimar los parámetros farmacocinéticos (PK) utilizando el software WinNonlin (Pharsight; Mountain View, CA).

TDB CD20 de alta calidad producido como un IgG de cuerpo completo, humanizado, con propiedad PK de anticuerpo convencional

Para explorar las propiedades objetivo que pueden afectar la potencia de TDB dirigido a células B, que incluyen la identidad del antígeno, tamaño del dominio extracelular y la distancia de epítopo de la membrana, creamos más de 40 TDB dirigidos a epítopes en CD3ε, CD19, CD20, CD22, CD79a y CD79b diferentes. Los resultados representativos se muestran en la Figura 56I. Hallamos que los TDB más potentes fueron aquellos dirigidos a los antígenos para el cáncer con dominios extracelulares pequeños (ECD) y epítopes cercanos a la membrana de la célula objetivo. Entre los mejores objetivos, se encontraron CD20, CD79a y CD79b, con potencias de alrededor de 10 ng/ml o 67 pM para la eliminación de células B de donante normal por parte de las células T autólogas.

TDB anti-CD20/CD3 (CD20-TDB) se describe aquí como una prueba del concepto de molécula, que exhibe la actividad farmacológica de estos TDB dirigidos a células B. Los TDB CD20 fueron producidos como IgG de cuerpo completo, totalmente humanizados, con arquitectura de anticuerpo natural de bacterias, libres de homodímeros y agregados (Figura 52). La propiedad farmacocinética (PK) de TDB CD20 en ratas, una especie no vinculante, se asemeja a la de otros anticuerpos IgG humanos,

con una vida media de cerca de 7 días (Figura 53).

La eliminación de células B con TDB CD20 depende de las células T a lo largo de la vía de granzima-perforina.

Para evaluar TDB CD20 como tratamiento potencial para trastornos proliferativos de células, tales como neoplasias de células CD20 + B, primero investigamos su mecanismo de acción como un anticuerpo biespecífico identificador de células T. A diferencia de la actividad de ADCC, que es el principal mecanismo de acción del tratamiento clásico del anticuerpo monoclonal, TDB CD20 no requiere la región Fc para su actividad. La porción F(ab')2 de TDB CD20 retuvo la misma potencia que el TDB CD20 IgG de cuerpo completo en la eliminación de células B (Figura 54A). TDB CD20 es un agonista condicional, que requiere expresión de objetivo, células T y anticuerpos para la actividad. La actividad de eliminación de células B de TDB CD20 depende de las células T, dado que no se detectó eliminación de células B con PBMC agotadas de células CD3+ T (Figura 54B). Se requiere la expresión del objetivo para la activación de células T, dado que la falta de expresión de CD20 resulta en la ausencia de células T activadas (Figura 54). TDB CD20 es capaz de activar a las células CD4+ y CD8+T, como se mide por la inducción de CD69 y CD25 en las células T (Figura 54D). Se puede lograr una eliminación de células B

comparable con células T como efectores, mientras que las células CD8+T parecen más potentes en la eliminación de células BJAB, dado que las células CD8+T resultaron en un mayor rango de eliminación celular que la misma cantidad de células CD4+T (Figura 54C). Sin embargo, la sobreregulación de granzima es más frecuente dentro de las células CD8+T (Figura 54E), así como se detectaron niveles más altos de liberación de perforina y granzimas A y B (no mostradas) asociada con las células CD8+T en el medio, por medio de ELISA (Figura 54F). Las células T activadas son capaces de proliferación (Figura 55). El recuento general de células T, sin embargo, no aumentó de manera significativa después de 24 horas en presencia de TDB CD20 y de células B sin suplemento de citoquinas *in vitro*, probablemente debido a las condiciones del cultivo. De hecho, se observó una expansión robusta de células B *in vivo* en los estudios de eficacia con modelos murinos y en monos cynomolgus (Figuras 58A y 67C).

Potencia de TDB CD20 para la eliminación de las células B de leucemia/linfoma y de las células B autólogas *in vitro*

También se analizó la potencia de TDB CD20 para la eliminación de células B con más de una docena de líneas de células B de leucemia/linfoma *in vitro*. Para evaluar la potencia de CD20-TDB, se seleccionaron 8 líneas que representaran las células

con un amplio rango de nivel de expresión de CD20 (Figura 56B). Las curvas de dosis-respuesta de eliminación de células B se muestran con las 8 líneas celulares, con PBMC aisladas, de donante sano, como células efectoras (figura 56A). Significativamente, CD20-TDB no ha presentado actividad contra las células SU-DHL1, desprovistas de expresión de CD20. La potencia de CD20-TDB se correlacionó con los varios niveles de superficie CD20 detectados mediante la citometría de flujo (56A).. No obstante, TDB CD20 resulta potente en la eliminación de las 8 líneas, de forma dependiente de dosis, con EC50 que oscila entre 0,38 y 11 ng/ml para el ensayo de 24 horas. El alcance de eliminación celular varía entre 60% y 90% con hasta 1000 ng/ml de TDB en un ensayo de 24 horas (Figura 56C). En general, la eliminación completa de células B se logra con una mayor concentración del anticuerpo o un tiempo de ensayo prolongado. Las células SU-DHL-1 se incluyen en el ensayo de eliminación como control negativo de CD20, donde no se observa eliminación celular, lo que demuestra la necesidad de la expresión de objetivo para la actividad de TDB CD20. La actividad de TDB CD20 parece necesitar un nivel muy bajo de expresión de objetivo, como las células Nalm-6 y SC-1 que se muestran aquí tienen muy baja expresión de superficie de CD20 (Figura 56B). La afinidad de unión monovalente de TDB CD20 para CD20 es más débil que la afinidad de unión bivalente del anti-

CD20 parental, con un K_D de 54 nM, determinado por Scatchard. Tomados en conjunto, el valor KD y la potencia de eliminación de células B de TDB CD20, la ocupación de receptores necesaria para la actividad de TDB CD20 es solamente menor que 0,1%. Los TDB generados para atacar diferentes antígenos de células B, también son efectivos en la mediación de la eliminación de células B, como se muestra en la figura 56D, donde los TDB dirigidos a 5 antígenos de células B diferentes, entra ellos, un TDB CD20 (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9), eliminaron el 75% a 90% de las células B. El TDB CD20 también puede mediar en la eliminación de líneas de linfoma B adicionales con expresión del antígeno de superficie CD20 variable (figura 56E).

El TDB CD20 también resulta muy potente en la eliminación de células B autógenas, comprobado con PBMC humanas aisladas de la sangre periférica, de donantes sanos (figura 56F). En la figura 56F se muestran las curvas de dosis-respuesta de eliminación para 8 donantes aleatorios, así como un resumen de EC50 y el alcance de eliminación de células B (figura 56G) con 1000 ng/ml de anticuerpo en un ensayo de 24 horas, en 30 donantes. De las 30 muestras analizadas, del 57% al 96% de las células B fueron eliminadas con hasta 1000 ng/ml de anticuerpo en el plazo de 24 horas, con EC50 oscilando entre 0,43 y 135 ng/ml, con un valor promedio de menos de 3 ng/ml. El grado de eliminación de células B en el plazo de 24 horas por TDB CD20 es altamente

comparable, o aún mayor, que la eliminación de células B por un scFv anti-CD3/anti-CD19 (Figura 56H).

El TDB CD20 resulta potente en provocar el agotamiento de células B *in vivo* en los modelos murinos.

Dado que nuestro TDB CD20 analizado no reconoce los antígenos murinos CD20 y CD3, utilizamos los ratones transgénicos con CD20 humano y CD3 humano (descritos anteriormente) para producir ratones transgénicos dobles con CD3/CD20 humanos para estudios de eficacia *in vivo* subsiguientes. Como se muestra en la Figura 57A, los ratones transgénicos dobles con CD3/CD20 humanos expresan huCD3ε en la superficie de las células CD4+ y CD8+ T, además de huCD20 en la superficie de las células CD19+ B, en niveles detectables, en comparación con las células B y T derivadas humanas. Con ratones transgénicos con CD20 humano, solamente rituximab es capaz provocar el agotamiento de las células B, dado que TDB CD20 no puede captar células T murinas sin expresión de CD3 humano (figura 57B). Mientras que con los ratones transgénicos dobles con CD3/CD20 humanos, TDB CD20 es capaz de captar células T murinas que expresan huCD3 y además resulta potente para provocar el agotamiento de células B murinas que expresan huCD20 (figura 57C). El TDB CD20 parece ser más potente para provocar el agotamiento de las células B *in vivo*, dado que se detectan menos células B en los bazos de

ratón 7 días después de una dosis única IV de TDB CD20 de 0,5 mg/kg que después de la administración de una dosis única de rituximab de 10 mg/kg. Aquí se usó como un control del isotipo un TDB HER2, que tiene el mismo grupo de CD3 mientras que con el otro grupo se une a HER2, y no mostró actividad alguna en la disminución celular.

Para explorar la menor dosis eficaz con la cual el TDB CD20 puede agotar las células B en ratones transgénicos dobles con CD3/CD20 de origen humano, los ratones fueron tratados con una dosis única de TDB CD20 que comenzó en 0,5 mg/kg y terminó en 0,00005 mg/kg. Luego, se monitoreó el recuento de células B en la sangre en el D1 (24 horas después de la dosis), el D8 y el D15. Se observó una disminución en el recuento de células B en el D1, y el agotamiento de las células B continuó hasta el D15 luego del tratamiento con TDB CD20 (Figura 58A). De manera coherente con esta observación en el recuento de células B en la sangre, se logró el agotamiento casi completo de las células B en el bazo de ratones en el D7 tras una dosis única de 0,5 mg/kg, mientras que una dosis más baja de 0,05 mg/kg provocó el agotamiento parcial de las células B en el bazo y un nivel aproximado de dosis de ED50 (Figura 58B). Un estudio de evolución temporal realizado con los ratones transgénicos dobles reveló que el agotamiento de las células B es casi completo en el bazo tan solo 3 días después del tratamiento de

dosis única de 0,5 mg/kg, sin signos de recuperación significativa de las células B hasta el D14 (Figura 58A). Como se ve en la Figura 58C, el TDB CD20 media el agotamiento de las células B en la periferia de los huCD20/huCD3 transgénicos dobles, lo cual se detecta en la sangre tan solo dos horas después del tratamiento y se mantiene durante hasta siete días después del tratamiento. Además, las células T CD8+ y CD4+ activadas son detectables en la sangre en el plazo de dos horas desde la administración del TDB CD20 y disminuyen dos días después del tratamiento (Figura 58D).

Además, el TDB CD20 agotó las células B de la zona marginal (MZB, por sus siglas en inglés) (Figura 59A y Figura 59B) tan eficientemente como las células B foliculares (FOB, por sus siglas en inglés) (Figura 59A y Figura 59C) en el bazo de ratones, luego de una sola dosis IV de 0,5 mg/kg. Observamos que las células B del bazo disminuyeron ~ 50% con respecto al valor basal hasta el día 1 (24 horas después de la dosis) y continuaron disminuyendo hasta alcanzar el punto más bajo en el día 3, que se mantuvo durante todo el estudio. Aparentemente, esto difiere de un informe previo con rituximab, donde se piensa que el microambiente cumple una función en la eficacia de rituximab, lo cual sugiere un modo de acción para el TDB CD20 *in vivo* diferente al de rituximab. La activación de las células T murinas suele observarse a los 30 minutos de la

administración del tratamiento de TDB CD20 en la sangre, y en el plazo de las primeras 24 horas en el bazo en la mayoría de los casos (Figuras 59D y 59E). Luego de la activación de las células T, se observó un incremento del recuento de las células T en los D2 a D3 aproximadamente (Figura 59D y 59E), como resultado de la proliferación celular. Para el día 2, la mayoría de las células T ya no eran positivas para CD69, aunque los niveles de células CD69+CD8+ siguieron oscilando entre el 10% y el 30% durante el resto del estudio de dos semanas. No obstante, posiblemente debido a la muerte celular inducida por la activación, los recuentos de las células T tienden a disminuir tras la fase de expansión. El recuento de células T finalmente se recuperará luego del tratamiento con TDB, lo cual sugiere que el tratamiento con TDB CD20 no tiene un efecto inhibitorio de la regeneración de las células T murinas.

También se usaron ratones NSG humanizados para continuar con la validación de la potencia del TDB CD20 para el agotamiento de las células B en modelos murinos y en el marco de una dosis repetida. Los ratones reales inscriptos en el estudio que se muestran en las Figuras 60A-60D tenían 35-80% de células CD45+ humanas en la sangre periférica, y los rangos de las células CD4+, CD8+ y CD20+ fueron 12-25, 2,1-8,7 y 32-60% respectivamente (porcentaje informado como fuera de una ventana viable de leucocitos). En la Figura 60E, se muestran ejemplos

representativos de este valor inicial. Los niveles de los antígenos objetivo CD3 y CD20 de estos ratones se compararon con los de donantes humanos normales y no se halló que fueran significativamente diferentes (Figura 60F). Los ratones NSG humanizados que se muestran en la Figura 59 fueron tratados con 3 dosis semanales de TDB CD20 de 0,5 mg/kg. Las células B se agotaron en la sangre en el D7, y no se detectó casi ninguna célula B en el D21 (Figura 60A). También se observó un agotamiento sólido de las células B en el bazo de los ratones tratados con TDB en el D21 (Figura 60B). Además, el tratamiento de los ratones NSG humanizados con TDB CD20 estimuló la proliferación de las células T y condujo al agotamiento de las células B, como se muestra en la Figura 60C. El recuento de las células T CD8+ se incrementó hasta 10 veces en la sangre en el D7 y retornó al valor basal o a un valor inferior en el D14 y en el D21 (Figura 60D). Se observó una tendencia similar en las células T CD4+.

CD20 TDB es potente para eliminar las células B de la CLL *in vitro* e *in vivo*

También realizamos pruebas para determinar la potencia del TDB CD20 para eliminar las células B de la leucemia con células T autólogas de pacientes con CLL, donde la carga tumoral B suele ser alta mientras que el recuento de células T es bajo y la

función de las células T podría estar potencialmente deprimida (Riches et al. *Semin. Cancer Biol.* 20(6): 431-438, 2010). Las PBMC aisladas de la sangre periférica de nueve pacientes con CLL fueron incubadas con una sola dosis elevada de 1000 ng/mL de TDB CD20 durante hasta 48 horas. Como se muestra en la Figura 61A, TDB CD20 es potente en la eliminación de las células B de la CLL con células T autólogas. Para las 2 muestras que se ven, la carga tumoral de la leucemia de células B es del 70% con el 8,4% de las células T CD8+ en las PBMC para la muestra de paciente n.° 1, y del 80% con el 4,4% de las células T CD8+ para la muestra de paciente n.° 2. TDB CD20 aparentemente puede lograr una eliminación eficiente de células B con relaciones efector/objetivo muy bajas (1:8 y 1:18 con las 2 muestras que se ven aquí). La eliminación de las células B de la CLL con células T autólogas que produce TDB CD20 tiene una alta correlación con el recuento de células T CD8+ (Figura 61B). Descubrimos que el contenido de las células T variaba de manera significativa (entre el 0,4% y el 8% de las células mononucleares), y cabe destacar que observamos que el alcance de la citólisis de las células B en comparación con los valores previos al tratamiento se correlacionaba en gran medida con el contenido de las células T. Al suplementar con las células T CD8+ purificadas a las PBMC de la CLL, donde hay muy pocas células T análogas disponibles, las células B de la leucemia

fueron eliminadas eficientemente por TDB CD20 de una forma dependiente de las células T (Figura 61C).

TDB CD20 también es potente para provocar el agotamiento de las células de leucemia CLL injertadas en ratones (Figura 62A). En resumen, se injertaron células de leucemia de pacientes a los ratones NSG luego de injertar células T autólogas activas obtenidas de los pacientes y el tratamiento se inició luego de confirmar que el injerto de leucemia se había establecido. La tinción de IHC de ejemplos representativos de bazos de ratones mostró el injerto exitoso de las células B de leucemia y de células T autólogas de pacientes con CLL en ratones NSG. Luego de una dosis única de 0,1 o 0,5 mg/kg del tratamiento con TDB CD20, se pudieron detectar pocas células B. El agotamiento de las células B también se observó con el tratamiento de rituximab, mientras que no se detectó agotamiento alguno de las células B con el TDB HER2 como control del isotipo. (Figura 62B).

En el contexto de la progresión del tumor, el tratamiento con TDB CD20 es efectivo para prevenir el crecimiento de tumores tipo linfoma de células B en presencia de un donante humano de PBMC. Los ratones SCID (inmunodeficiencia severa combinada) con trasplantes de células Bjab humanas desarrollaron tumores detectables cuando fueron tratados con el vehículo o con TDB CD20 solo para el día 12 luego de la inoculación. Además, el

trasplante solo de las PBMC demoró la excrecencia de tumores, aunque estos ratones desarrollaron tumores detectables para el día 25 luego de la inoculación. Por lo tanto, TDB CD20 también es efectivo para prevenir el crecimiento de tumores *in vivo* en presencia de células efectoras PBMC (Figura 63).

La potencia de TDB CD20 requiere un muy bajo nivel de expresión de CD20.

Además del requisito diferente para la región de anticuerpo Fc para la actividad de TDB CD20 comparada con un anti-CD20 convencional, y de la posible dependencia del microambiente del tumor, TDB CD20 también parece requerir un menor nivel de antígeno para la eliminación eficiente de las células B. Para las células Bjab, que tienen un alto nivel de expresión de CD20 (Figura 64A), se logró una eliminación de células comparable con rituximab y TDB CD20 (Figura 64B). Sin embargo, las células Nalm-6, SC-1 y OCI-Ly19, que tienen un nivel de expresión de CD20 mucho más reducido (Figura 64A) solamente fueron eliminadas con TDB CD20 mientras que no se detectó eliminación de estas células con rituximab (Figura 64C). El número estimado de copias de CD20 para estas líneas celulares bajas de CD20 es menor que 500, en base a los datos de scatchard y de la unión de FACS en comparación con las células BJAB (no se muestran los datos). Además, la afinidad de unión monovalente de TDB CD20

para CD20 es ~50-100 nM, significativamente menor que la afinidad de 1-5 nM de rituximab (ambas medidas con scatchard). En conjunto, la potencia de CD20-TDB es coherente con la noción de que la activación de TCR solamente requiere una ocupación de receptores baja de 10-100 moléculas (Purbhoo, M.A., et al. *Nat Immunol* 5:524-530, 2004; Irvine, D.J.,et al. *Nature* 419:845-849, 2002; Sykulev, Y., et al. *Immunity* 4:565-571, 1996).

TDB CD20 es activo en presencia de rituximab y esteroides

Como rituximab y su combinación con la quimioterapia se utilizan ampliamente para tratar neoplasias de células B en la práctica clínica, es importante explorar cómo se puede utilizar TDB CD20 en este contexto, dado que tanto TDB CD20 como rituximab se enfocan en el mismo antígeno. Aprovechamos al rituximab-DANA, una variante no efectora de rituximab (rituximab con sustituciones de los residuos 265 y 297 a la alanina (mutaciones DANA descritas en las patentes de EE. UU. n.° 7,332,581 y 8,219,149)), la cual solamente se une a CD20 sin actividad de eliminación de células B, según las pruebas realizadas en ratones transgénicos dobles con CD20/CD3 humanos (Figura 64D). El tratamiento previo de células B objetivo de donantes normales con esta molécula inerte de rituximab que compite con la unión de TDB CD20 tuvo un efecto extraordinariamente mínimo en la reducción de la actividad de

TDB CD20. En concentraciones de hasta 250 µg/ml rituximab-DANA (5000 veces en exceso sobre el nivel del dosis EC50 de 42 ng/ml), observamos solamente pequeños cambios en las curvas de respuesta a la dosis *in vitro* (un cambio menor a 7 veces en la EC50, 42 en comparación con 320 ng/ml). Cabe destacar que TDB CD20 sigue siendo activo en este marco. Aunque la EC50 para TDB CD20 se incrementó hasta ~7 veces con la concentración más elevada de rituximab-DANA, el grado de eliminación de células B no cambió significativamente (Figura 65A). Esto es coherente con nuestros hallazgos previos, según los cuales, para la potencia de TDB CD20, se requiere un nivel muy bajo de expresión del antígeno, o una ocupación muy baja de receptores. Las observaciones *in vitro* se recapitularon *in vivo* en ratones transgénicos duales CD3/CD20 que fueron tratados previamente con 2 o 10 mg/kg de la proteína rituximab-DANA y posteriormente recibieron TDB CD20. Aquí, mostramos *in vivo* que TDB CD20 sigue provocando el agotamiento de células B en ratones tratados previamente con rituximab-DANA (Figura 66). Estos resultados indican una gran versatilidad en las combinaciones prospectivas de tratamientos para neoplasias de células B.

TDB CD20 es un anticuerpo que recluta células T, y su potencia depende de la activación de las células T. También se realizaron exploraciones para ver si el tratamiento previo con esteroides, que potencialmente podría tener un impacto en la

respuesta inmune de las células T, afectaría la actividad de TDB CD20. *In vitro,* TDB CD20 seguía eliminando las células B en presencia de una alta concentración de dexametasona (Figura 65B).

Validación preclínica de TDB CD20 como tratamiento potencial para neoplasias de células B CD20+ en monos cynomolgus

También se realizó un estudio piloto PKPD para TDB CD20 en monos cynomolgus. En un estudio de dosis única, en el cual 3 animales fueron tratados una vez de forma intravenosa con 1mg/kg de TDB CD20, se observó el agotamiento completo de las células B en la sangre (Figura 67A), así como también en el bazo y en los nódulos linfáticos (Figuras 67B y 67C), 7 días después del tratamiento con el anticuerpo. Los controles históricos del vehículo se muestran como la media y la desviación estándar de 4 animales tratados con vehículo (Figura 67D). No se observó una pérdida de células aparente, ya que tanto las células T CD8+ como las células T CD4+ tenían niveles comparables o más elevados que los de los controles, cuando se calcularon como % de linfocitos. Se detectó la activación de las células T en la sangre 4 horas después de la administración de la dosis. No se detectó pérdida de células T, y se detectó un recuento de células T CD8+ aparentemente más elevado en la sangre 7 días después del tratamiento (Figura 67A).

El efecto a largo plazo del tratamiento con TDB CD20 en células inmunes también se examinó en un estudio de dosis repetida de 4 semanas seguido de un período de recuperación de 8 semanas. En la sangre de 4 animales tratados con una dosis semanal de 1mg/kg, los recuentos delas células B y T, así como también la concentración sérica de TDB CD20, se midieron y se graficaron para cada animal individual durante 77 días (Figura 68A). En los 4 animales, las células B no se detectaron en la sangre poco tiempo después del tratamiento y no regresaron mientras la concentración sérica de TDB CD20 permaneció por encima de 100 ng/ml (animal 4502 en comparación con los animales 4001, 4002 y 4503). Los recuentos de células T CD8+, así como también los de las células T CD4+ en menor medida, se incrementaron significativamente luego de la primera dosis y retornaron gradualmente al 25-150% de los valores basales. Si se consideran juntas, TDB CD20 es altamente activo en producir el agotamiento de las células B, sin comprometer a las células T.

La propiedad PK de TDB CD20 también se resumió en la Figura 68B, con las mediciones de la concentración sérica de TDB CD20 de ambos estudios. Como se mostró para el estudio de dosis repetidas, TDB CD20 mantuvo una buena exposición durante todo el estudio, con una eliminación de aproximadamente 17 ml/día/kg durante la primera dosis (D0-D7). La eliminación mediada por el objetivo parece ser más elevada durante la primera dosis (D0-

D7), ya que el valor de eliminación disminuyó hasta aproximadamente 6 ml/día/kg durante la cuarta dosis (D21-28).

Combinación de TDB CD20 con un antagonista de PD-L1 es un modelo tumoral singeneico

También se examinó la eficacia in vivo de un TDB CD20 en combinación con un antagonista de PD-L1 (un anticuerpo anti-PD-L1 isotipo IgG2a murino, 25A1, con mutaciones DANA) en un modelo tumoral singeneico. En este estudio, se utilizaron células de linfoma B A20-huCD20 de ratones que expresan el CD20 humano y un PD-L1 de ratón sobre su superficie celular para generar un modelo tumoral singeneico (consulte, p.ej., la Figura 69A). El TDB CD20 utilizado fue un isotipo IgG2a murino 2H7v16/2C11 TDB producido en formato "botón en ojal" (K&H, consulte, p.ej., Atwell et al., *J Mol Biol.*, 270:26-35, 1997), donde el grupo "botón" es anti-CD20 2H7v16 y el grupo "ojal" es anti-CD3 2C11 (Leo et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:1374-8, 1987). El antagonista de PD-L1 utilizado fue un isotipo IgG2a murino anti-PD-L1 con mutaciones Fc DANA (sustitución de los residuos 265 y 297 a la alanina; consulte, p.ej., las patentes de EE. UU. n.° 7,332,581 y 8,219,149).

En el Día -7, 65 ratones Balb/C fueron inoculados simultáneamente en el área torácica unilateral derecha con 2,5 millones de células A20pRK-CD20-GFP en HBSS en un volumen de

100 µl (que no debía exceder los 200 µl). Se permitió que los ratones desarrollaran tumores. Luego, los ratones fueron pesados y medidos de 1 a 2 veces por semana hasta que los tumores alcanzaron un volumen medio tumoral de aproximadamente 100 a 200 mm^3 (aproximadamente 7 días después de la inoculación). Los animales luego fueron divididos en los siguientes grupos de tratamiento: Grupo 1: 2,5 millones de A20/CD20, Vehículo, qwx3, IV, n=9; Grupo 2: 2,5 millones de A20/CD20, anti-CD20xCD3 K&H TDB (2H7v16-2C11 IgG2 murino), 0,5 mg/kg, qwx3, IV, n=9; Grupo 3: 2,5 millones de A20/CD20, aPDL1 (25A1, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP, n=9; y Grupo 4: 2,5 millones de A20/CD20, aPDL1 (25A1, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP + anti-CD20xCD3 K&H TDB (2H7-2C11 IgG2 murino), 0,5 mg/kg, qwx3, IV, n=9. A los ratones que no se reunieron en uno de los grupos de tratamientos mencionados debido a tumores disimilares, se les practicó la eutanasia. El tratamiento comenzó el Día 0, y todas las dosis de anticuerpos se administraron por vía intravenosa en un volumen de 100 ml como se describió más anteriormente.

Los tumores se midieron de 1 a 2 veces por semana. El peso corporal de los animales se midió dos veces por semanas hasta 7 días después del tratamiento final. Si no se observaba pérdida de peso, se dejaba de medir el peso. Si se observaba que la pérdida de peso era >15%, los ratones afectados se pesaban

diariamente y se les practicaba la eutanasia si la pérdida de peso era mayor o igual al 20%. Durante todo el estudio, las observaciones clínicas se realizaron dos veces por semana para monitorear la salud de los animales, y se le practicó la eutanasia a todo animal que tuviera un tumor de un tamaño o condición que pudiera interferir con su salud o actividad.

Como se muestra en la Figura 69B, el tratamiento combinado de TDB CD20 con el anticuerpo anti-PD-L1 (Grupo 4) exhibió un efecto sinérgico inesperado en la inhibición del crecimiento tumoral cuando se comparó con el tratamiento con TDB CD20, anticuerpo anti-PD-L1 o vehículo solos.

Combinación de TDB CD20 con un antagonista de PD-1 es un modelo tumoral singeneico

Adicionalmente, se probó también la eficacia *in vivo* de un CD20 TDB en combinación con un antagonista de PD-1 (un anticuerpo anti-PD1 con isotipo IgG2 murino, 8F11, con mutaciones DANA) en el modelo sinérgico de ratón B con linfoma A20/huCD20. En este estudio, el CD20 TDB usado fue un isotipo isotype 2H7v16/2C11 TDB IgG2a murino y el antagonista PD-1 usado fue un anticuerpo anti-PD-1 con isotipo IgG2 con mutaciones DANA Fc.

Se transfectaron células B de los ratones A20 para expresar CD20 y GFP humano y posteriormente se clasificó una única

célula para determinar la selección clonal y la expansión para la implementación. Ratones Balb/c hembra (Charles River; Hollister, CA) de 8-10 semanas fueron inoculados subcuténeamente en la región torácica unilateral derecha con 2,5 millones de células A20.hCD20-GFPCuando los tumores alcanzaron un volumen medio de 100-200 mm^3, los ratones se seleccionaron y colocaron aleatoriamente en los siguientes cuatro grupos de tratamiento n=9 ratones/grupo) y el tratamiento con anticuerpo comenzó al día siguiente 1: Grupo 1 2,5 millones A20/CD20, vehículo, qwx3, IV); Grupo 2 (2,5 millones A20/CD20, anti-CD20xCD3 K&H TDB (2H7v16-2C11 IgG2 murino), 0,5 mg/kg, qwx3, IV); Grupo 3 (2,5 millones A20/CD20, anti-PD1 (8F11, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP) y Grupo 4 (2,5 millones A20/CD20, anti-PD1 (8F11, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, tiwx3, IP + anti-CD20xCD3 K&H TDB (2H7v16-2C11 IgG2 murino), 0,5 mg/kg, qwx3, IV).

Los ratones se trataron con vehículo o CD20 TDB a 0,5mg/kg semanalmente IV durante 3 semanas, y/o anticuerpo anti-PD-1 a 10mg/kg IV para la primera dosis, seguido de dosificación IP 3 veces por semana durante 3 semanas. (N=9 ratones/grupo)

Como se muestra en las Figuras 108A y 108B, el tratamiento combinado de CD20 TDB con anticuerpo anti-PD-1 (Grupo 4) mostró un efecto inesperado y sinergístico al mostrar el crecimiento del tumor al compararlo con el tratamiento con el anticuerpo

CD20 TDB, anti-PD-1 o con vehículo solamente.

Ejemplo 4. Generación y caracterización de los TDB CD3/FcRH5 ejemplares. (TDB FcRH5)

Además, exploramos la capacidad de anticuerpos de TDB para reclutar las actividades citotóxicas de las células T de extirpación de las células tumorales mediante el reconocimiento de un antígeno de superficie celular diferente, FcRH5. Para ello, generamos y caracterizamos anticuerpos anti CD3 que tienen un brazo anti-CD3 y un brazo anti-FcRH5 (TDB de FcRH5). Como se describió anteriormente, los TBD FcRH5 se produjeron como anticuerpos de longitud completa en el formato de botón en ojal (knob-into-hole) como IgG1 humana, como se describió previamente (Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). La mitad de los anticuerpos se expresaron en *E. coli*, purificados por cromatografía de afinidad de proteínas A, y los pares adecuados de anticuerpos medios se hibridaron *in vitro* como se describió anteriormente (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Luego de la hibridación, los TBD FcRH5 se purificaron mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC, por sus siglas en inglés) y se caracterizaron por filtración analítica en gel, espectrometría de masas y electroforesis en gel de poliacrilamida, como se describió anteriormente. Un grupo anti-FcRH5 utilizado en la generación

de los TDB FcRH5 fue el del anticuerpo anti-FcRH5 1G7, que comprende: (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos con n.° de ID de SEC.: 268 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con n.° de ID de SEC.: 269. Los grupos anti-CD3 examinados en la generación de los TDB FcRH5 incluían a UCHT1v9, 40G5c, 38E4v1 y 38E4v1.

Los TDB FcRH5 específicos se examinaron para detectar la unión de células T CD8+ (unión CD3), así como también la actividad, según lo evaluado por ensayos de citotoxicidad *in vitro* y ensayos de activación de células T.

A. Afinidad de unión

Las afinidades de unión para cada uno de los TDB FcRH5 se examinaron mediante análisis FACS, como se describió anteriormente para los TDB CD20. Brevemente, para ensayos de unión FACS, se incubaron células T CD8+ con distintas concentraciones de anticuerpos de TDB FcRH5 a 4 °C durante 30 minutos, luego las células se lavaron e incubaron con el segundo anticuerpo (anti-huIgG-PE, BD Bioscience) durante otros 15 minutos, antes de que las células fueran lavadas nuevamente y estuvieran listas para el análisis FACS. La figura 70 muestra los resultados de ensayos de unión de FACS *in vitro* de los TDB FcRH5. Los resultados demuestran que la combinación particular del grupo del anticuerpo anti-CD3, 38E4v1, emparejado con el

grupo del anti-FcRH5, 1G7, da como resultado un anticuerpo FcRH5 con una afinidad de unión mayor con las células efectoras.

B. Ensayos in vitro de activación de células T y eliminación de células diana MOLP-2

Los TDB FcRH5 también se examinaron para determinar su capacidad para respaldar la eliminación de las células diana MOLP-2 que expresan FcRH5 y la activación del efecto citotóxico de las células T. *La citotoxicidad* in vitro se monitoreó mediante citometría de flujo. Las células diana se marcaron con CFSE de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen, n.° C34554). Las células diana marcadas con el éster de succinimidilo de carboxifluorescenía (CFSE) y las células T CD8+ purificadas de PBMC humanas se mezclaron en una relación 3:1, con o sin TDB durante 48 horas. Las células se resuspendieron en un volumen igual de PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + yoduro de propidio (PI). El análisis de citometría de flujo se realizó en un FACSCalibur en formato de automatización. El número de células diana vivas se contó mediante la apertura o cierre de las células negativas CFSE+/PI. El porcentaje de citotoxicidad se calculó de la siguiente manera: % de citotoxicidad (número de células diana vivas sin TDB, número de células diana vivas con TDB) / (número de células diana vivas

sin TDB) x 100. Como se representa en las Figuras 71A y 71B, los TDB FcRH5 con UCHT1v9 o 38E4v1 para su grupo anti-CD3 mostraron una eliminación de células diana MOLP-2 sólida *in vitro* en comparación con el TDB FcRH5 que tiene 40G5c como su grupo anti-CD3.

Al realizar las pruebas para los ensayos de activación de las células T, las Figuras 72A a 72D, muestran que los TDB FcRH5 con UCHT1v9 o 38E4v1 para su grupo anti-CD3 eran capaces de inducir fuertemente la actividad de las células T *in vitro*, en comparación con el TDB FcRH5 que tiene 40G5c como su brazo anti-CD3. En estos ensayos, las células diana y las células T CD8+ purificadas se mezclaron en presencia o ausencia de TDB y se analizó la activación de las células T mediante la citometría de flujo. Al final de la incubación, las células se tiñeron con CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) y CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Opcionalmente, después de que la superficie se tiñó con CD8-FITC y CD69-PE, las células se fijaron y se permeabilizaron con una solución de Cytofix/Cytoperm (BD Bioscience, 554722) y se tiñeron de forma intracelular con anti-granzima B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). La activación de las células T se evaluó a través del porcentaje de células CD8+CD69+, CD8+CD107a+ y CD8+CD69+GranzymaB+.

Ejemplo 5. Generación y caracterización de los TDB CD3/HER2 ejemplares. (TDB HER2)

Además, exploramos la capacidad de anticuerpos de TDB para reclutar las actividades citotóxicas de las células T de extirpación de las células tumorales mediante el reconocimiento de un antígeno de superficie celular diferente, HER2. Para ello, generamos y caracterizamos anticuerpos anti CD3 que tienen un brazo anti-CD3 y un brazo anti-HER2 (TDB HER2). Como se describió anteriormente, los TDB HER2 se produjeron como anticuerpos de longitud completa en el formato de botón en ojal como IgG1 humana, como se describió previamente (Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). La mitad de los anticuerpos se expresaron en *E. coli* o en células de ovarios de hámster chino (CHO), purificados por cromatografía de afinidad de proteínas A, y los pares adecuados de anticuerpos medios se hibridaron *in vitro* como se describió anteriormente (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Si la producción de anticuerpos TDB se llevó a cabo en células CHO, el anticuerpo incluyó una mutación de glicosilación, por ejemplo, en el residuo N297 (p. ej., N297G), de manera tal que el anticuerpo TDB era una variante sin efector e incapaz de iniciar citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). Luego de la hibridación, los TBD HER2 se purificaron mediante

cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC, por sus siglas en inglés) y se caracterizaron por filtración analítica en gel, espectrometría de masas y electroforesis en gel de poliacrilamida, como se describió anteriormente. Un grupo anti-HER2 utilizado en la generación de los TDB HER2 fue el del anticuerpo anti-HER2 hu4D5, que comprende: (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271. Los TDB HER2 adicionales se generaron para dirigirse a diferentes regiones del dominio extracelular (ECD, por sus siglas en inglés) de HER2. Un anticuerpo anti-HER2, 2C4, se utilizó como un grupo anti-Her2 que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594. Otro anticuerpo anti-HER2 utilizado como un grupo anti-HER2 fue el del anticuerpo anti-HER2, 7C2, que consta de: (a) un dominio de VH que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596. Otros grupos anti-HER2 utilizados en la generación de los TDB HER2 incluyeron variantes de afinidad hu4D5, hu4D5.91A y hu4D5.Y100A (descrito en US 7,435,797).

Los TDB HER2 específicos se examinaron para la unión de células

T CD8+ (unión CD3) y células SKBR3 (unión Her2), así como para la actividad, según lo evaluado por ensayos de toxicidad *in vitro* y ensayos de activación de células T.

A. Afinidad de unión

Las afinidades de unión para cada uno de los TDB HER2 se examinaron mediante análisis FACS, como se describe anteriormente para los TDB CD20. Brevemente, para ensayos de unión FACS, se incubaron células Jurkat (para el antígeno CD3), células CD8+ humanas (para el antígeno CD3) o SKBR3 (para el antígeno Her2) con distintas concentraciones de anticuerpos de TDB HER2 a 4 °C durante 30 minutos, luego las células se lavaron e incubaron con el segundo anticuerpo (anti-huIgG-PE, BD Bioscience; o anti-huIgG-AlexaFluor647, Southern Biotech) durante otros 15 minutos, antes de que las células se lavaran nuevamnte y estuvieran listas para el análisis FACS. La media geométrica de fluorescencia se leyó mediante citometría de flujo. Las Figuras 73, 76A, 78A-78C, 79A y 80A-80B muestran los resultados de los ensayos de unión FACS *in vitro* de los TDB HER2. Los múltiples grupos HER2 que se unen a diferentes regiones de HER2 se examinaron en combinación con múltiples grupos CD3 que se unen a distintas regiones de CD3ε para caracterizar las propiedades de unión de cada combinación. La Figura 76A proporciona la estructura cristalina del ECD HER2 y

la del CD3ε y resalta las regiones a las que se unen los diferentes grupos HER2 y CD3. El anticuerpo HER2 hu4D5 se conoce como trastuzumab y se une a un epítopo en el dominio IV de HER2 que es la región proteica que está más cerca de la membrana celular. El anticuerpo monoclonal recombinante humanizado 2C4 (rhuMAb 2C4) también se conoce como pertuzumab, que se une a un epítopo en el dominio II de HER2 que está a 50 angstromios del lugar donde se une hu4D5. Pertuzumab (PERJETA®, Genentech, Inc, South San Francisco) representa el primero de una nueva clase de agentes conocidos como inhibidores de la dimerización de HER (HDI, por sus siglas en inglés) y de funciones para inhibir la capacidad de HER2 de formar heterodímeros u homodímeros activos con otros receptores HER (tales como EGFR/HER1, HER2, HER3 y HER4) (Harari and Yarden. *Oncogene* 19:6102-6114, 2000; Yarden and Sliwkowski. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2:127-137, 2001; Sliwkowski. *Nat. Struct. Biol.* 10:158-159, 2003; Cho et al. *Nature* 421:756-60, 2003; and Malik et al. *Pro. Am. Soc. Cancer Res.* 44:176-177, 2003). El anticuerpo murino anti-HER2 7C2 se une a un epítopo en el dominio I de HER2 (publicación de PCT N.° WO 98/17797) que está a 100 angstromios de la región de HER2 unido por hu4D5 (Figura 76A).

Además, la afinidad de unión del TDB HER2 se probó con múltiples grupos anti-CD3. Uno de los grupos anti-HER2

proporcionados se combinó con grupos de alta afinidad dirigidos a CD3 humanos, tales como SP34 y 38E4v1. Otras combinaciones de TDB HER2 incluyó los grupos de baja afinidad dirigidos a CD3 humanos 40G5c o el grupo de 2C11 dirigido al CD3 murino. UCHT1v9 por su grupo anti-CD3 y hu4D5 por su grupo anti-HER2, referido en este documento como TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) o TDB HER2, se comparó con el anticuerpo anti-HER2, trastuzumab y los fragmentos trastuzumab Fab en un ensayo de Scatchard competitivo (Ramirez-Carrozzi et al. *Nature Immunology*. 12: 1159-1166, 2011). En este ensayo, la unión a SKBR-3 se determinó por la competencia de unión de ^{125}I-trastuzumab Fab con trastuzumab, trastuzumab Fab o TDB HER2 bioespecíficos. La Figura 74A muestra los resultados del competitivo ensayo de Scatchard *in vitro* de TBD HER2.

B. Ensayos in vitro sobre la eliminación de células diana SKBR3 y MCF7 y la activación de células T

Las combinaciones de TDB HER2 de uno de los tres grupos anti-HER2 (hu4D5, 2C4 y 7C2) con el grupo anti-CD3 de alta afinidad 38E4v1 o con el grupo de baja afinidad 40G5c se examinaron *in vitro* por su capacidad de mediar en la eliminación de células diana de células SKBR3 o MCF7 que expresan HER2 (Figura 77). La actividad *in vitro* de los TDB hu4D5 con cualquier grupo anti-CD3 demostró ser más eficaz que los TDB 2C4 y 7C2 en la mediación de la eliminación celular máxima de las células SKBR3

y MCF7 como se mide por su EC50 (Figura 78). Esta actividad de eliminación también dependía del grupo CD3 utilizado. La combinación del grupo anti-CD 3 38E4v1 con cualquiera de los grupos anti-HER2 hu4D5, 2C4 o 7C2 fue más eficaz que las combinaciones de TDB HER2 40G5c (Figura 79). La prueba adicional de las 6 combinaciones de TDB HER2 reveló que su actividad de eliminación de células diana no depende del nivel de la expresión de HER2 en las células diana. La figura 80 muestra que los TDB HER2 no eran selectivos para los altos HER2 que expresan las células diana SKBR3 sobre los bajos HER2 que expresan las células diana MCF7. La actividad del TDB HER2 era, en cambio, dependiente de la afinidad del grupo anti-HER2 de HER2 (Figura 81). Los TDB de baja afinidad HER2 retuvieron la actividad en células MCF7 que expresan HER2 bajos y no pudieron matar selectivamente a las células SKBR3 amplificadas de HER 2 (Figura 82).

Los TDB HER2 también se ensayaron para determinar la especificidad del grupo anti-HER2 para sus respectivos epítopos HER2. La actividad de eliminación del TDB HER2 hu4D5-40G5c se limitó cuando se combinó con concentraciones crecientes de Trastuzumab (hu4D5). Sin embargo, la eficacia de trastuzumab no se ve afectada por la combinación del TDB hu4D5 con el anticuerpo hu4D5 (Figura 83). Por el contrario, la eliminación de las células diana mediada por 2C4-40G5c o 7C2 38E4v1

bloqueada por la coadministración de los anticuerpos monoespecíficos bivalentes pertuzumab (2C4) o 7C2, respectivamente (Figura 83). Cuando los grupos anti-HER2 se probaron en múltiples ensayos de afinidad, todos los clones que demostraban actividad alta o media de TDB HER2 competían con trastuzumab o pertuzumab (Figura 84). Para la identificación de los TDB candidatos para el ensayo *in vivo*, los grupos CD3 de alta (38E4v1, 38E4 y SP34) y baja (40G5c y 2C11) afinidad se probaron *in vitro* con células T CD3+ humanizadas derivadas de ratones en combinación con los grupos anti-HER2 hu4D5, 2C4 y 7C2 (Figuras 85-86). A partir de este ensayo, se seleccionaron tres TDB candidatos según su actividad de eliminación para una mayor caracterización *in vivo*: hu4D5-SP34, hu4D5-2C11 y 2C4-38E4. El tratamiento de animales con tumores con expresión HER2 con el TDB HER2 hu4D5-2C11 resultó en un aumento en las células CD45+ y CD8+ en el tumor tan pronto como a las 4 horas luego del tratamiento. Tras un análisis adicional, los tumores tratados TDB HER2 revelaron un aumento en las células T IFNγ+ y PD1+ CD8+ y un aumento en presencia de células T reguladoras (Treg) (Figura 87B). La detección de un aumento de infiltrados inmunes en tumores también se relacionó con una disminución del volumen del tumor de los animales tratados TDB HER2, en comparación con el tratamiento de control del vehículo (Figura 87A). En la figura 88A, el grupo anti-HER2 hu4D5 se combinó con

el grupo anti-CD3 de baja afinidad, 2C11 o con el grupo anti-CD3 de alta afinidad, SP34, y ambos resultaron en la regresión del tumor en ratones HER2 transgénicos. Sin embargo, esta respuesta no se observó con el grupo anti-GER2 2C4 de baja afinidad combinado con el grupo anti-CD3 de alta afinidad 38E4 (Figuras 88A-88B).

El TDB HER2 también se comparó con fragmentos de trastuzumab y trastuzumab Fab bivalentes por su capacidad de inhibir directamente la proliferación de SKBR3. Las células dianas que expresan HER2 se incubaron en placas de 96 pocillos a una densidad de 5×10^3 células/posillo y se incubaron durante la noche para la fijación celular antes del tratamiento con el anticuerpo o fragmento de anticuerpo designado. Se analizó la proliferación/viabilidad celular después de 6 días de tratamiento mediante el Ensayo de viabilidad celular luminiscente CELLTITERGLO® (Promega, Madison, WI). En la Figura 74B se muestran los resultados de este ensayo. Además, se realizó un ensayo *in vitro* de toxicidad con trastuzumab, trastuzumab producida en *E. coli* y TDB HER2 para medir su capacidad para inducir la citotoxicidad NK mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) (Jefferis *Trends in Pharmacological sciences.* 30: 356-362, 2009; Simmons et al. *Journal of Immunological Methods*. 263: 133-147, 2002). Los anticuerpos producidos en E. *coli* no están glicosilados, lo que

resulta en deterioro de la unión FcyR, que se necesita para mediar la ADCC. El ensayo de citotoxicidad se realizó como en Junttila et al. (*Cancer Research*. 70: 4481-4489, 2010) con un a kit de detección de citotoxicidad; LDH (Roche, Mannheim, Alemania). Brevemente, las células lisadas se detectaron mediante la liberación de la deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés) después de 4 horas de tratamiento con el anticuerpo especificado. Los resultados se muestran en la Figura 74C.

Los TDB HER2 también se probaron para determinar su capacidad para soportar la eliminación de las células diana SKBR3 que expresan HER2 y la activación del efecto citotóxico de las células T. *La citotoxicidad* in vitro se controló mediante citometría de flujo. Las células dianas se marcaron con éster de succinimidilo de carboxifluoresceína (CFSE, por sus siglas en inglés) de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen, # C34554). Las células diana marcadas con CFSE y las células T CD8+ purificadas de PBMC humanos se mezclaron en cierta proporción E:T (como se indica en las leyendas de la figura), con o sin TDB por 24 horas. Al final de la incubación, las células se levantaron con tripsina y se juntaron de la placa. Las células se resuspendieron en un volumen igual de PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + yoduro de propidio (PI). El análisis de citometría de flujo se realizó en un

FACSCalibur en formato de automatización. El número de células diana vivas se contó mediante la apertura o cierre de las células negativas CFSE+/PI. El porcentaje de citotoxicidad se calculó de la siguiente manera: % de citotoxicidad (número de células diana vivas w/o TDB, número de células diana vivas w/TDB) / (número de células diana vivas w/o TDB) x 100. Como se muestra en la Figura 75, el TDB HER2 mostró una eliminación de células diana SKBR3 *in vitro* fuerte comparada con el TDB HER2 que tenía una variante de afinidad hu4D5 91A o Y100A como su grupo anti-HER2 (EC50 de hu4D5/ UCHT1v9 TDB = 0,1 ng/ml; hu4D5.91A/ UCHT1v9 TDB = 25,5 ng/ml; hu4D5.Y100A/ UCHT1v9 TDB = no se puede determinar).

Además, la afinidad de unión de la variante hu4D5 de anti-HER2 (0,4 nM) al dominio extracelular de HER2 (ECD) es mayor que los grupos HER2 2C4 (2,0 nM) y 7C2 (1,7 nM), que se muestra en la Figura 76B. Además, la Figura 76C muestra que el TDB HER2 hu4D5 es un mediador más potente de la eliminación de las células diana MCF7 que el TDB HER2 2C4 y el TDB HER2 7C2. La cinética de la eliminación inducida por el TDB HER2 se ensayó adicionalmente. Como se observa en la Figura 94A, no se detectó actividad de eliminación significativa a las 4-12 horas. La eliminación fuerte se detectó a las 24 horas y la eliminación aumentó con el paso del tiempo. Como se muestra en las figuras 90A, 90C y 92C, la comparación adicional de los grupos anti-CD3

del TDB HER2 hu4D5 demostró la eficacia de los diferentes clones en la mediación de la eliminación de células SKBR3 que expresan HER2. En particular, dos TDB Her2, hu4D5/38E4c y hu4D5/40G5c, fueron sorprendentemente tan o más eficaces en la mediación de la eliminación de las células dianas que el TDB HER2 hu4D5/SP34 (Figuras 90B y 90C).

Cuando se probó para ensayos de activación de células T, la Figura 89 muestra que el TDB HER2 fue capaz de inducir sólidamente la actividad de la células T *in vitro*, en comparación con el TDB HER2 que tiene variante de afinidad hu4D5 91A o Y100A como su grupo anti-HER2. Tres grupos anti-CD3 (SP34, 38E4c y 40G5c) del TDB HER2 hu4D5 ensayados mostraron diferentes afinidades de unión para el antígeno CD3 en células T CD8+ humanas, como se observa en la Figura 91A. No obstante, los tres TDB HER2 pudieron mediar la activación de células T CD8+ (Figura 91B). En la Figura 92D, se muestra un análisis adicional de la capacidad de los grupos anti-CD3 38E4 y 38E4c del TDB HER2 hu4D5 para mediar la activación de células T CD8+. Se ensayó aún más la cinética de la activación de células T mediante TDB HER2. Aparecieron signos tempranos de activación de células T (CD69) 4 horas después del inicio del tratamiento de TDB HER2. Sin embargo, los marcadores de activación tardía (CD107a extracelular) se detectaron más tarde en el punto temporal de 24 horas (Figura 94A). Además, la activación de

células T no se detectó después de 48 horas cuando las células CD8+ se incubaron con TDB HER2 o células diana que no expresan HER2 humana (células BJAB). Se observó una sólida activación de células T cuando las células HER2+ SKBR3 se utilizaron como dianas acompañadas por la liberación de gránulos citotóxicos (Figura 93A).

También probamos la capacidad de TDB HER2 para inducir la eliminación de células diana BT474 y se ensayó la activación de células T para las siguientes cinco relaciones de células T CD8+ efectoras a las células diana: 1:5, 1:2, 1:1, 3:1, y 5:1. Este experimento revela que la citotoxicidad medida por la liberación de LDH se redujo significativamente mediante la titulación de células efectoras. Sin embargo, incluso con una relación E: T de 1: 1, se detectó una señal de LDH débil y la sólida activación de las células T (Figura 94B).

En estos ensayos, las células diana y las células T CD8+ purificadas se mezclaron en presencia o ausencia de TDB y se analizó la activación de células T mediante la citometría de flujo. Al final de la incubación, las células se tiñeron con CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) y CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Opcionalmente, las células se tiñeron con CD8-FITC y CD69-PE, donde la activación de células T se evaluó por el porcentaje de CD8+CD69+ en las células CD8+. Alternativamente, después de que

la superficie se tiñó con CD8-FITC y CD69-PE, las células se fijaron y se permeabilizaron con una solución de Cytofix/Cytoperm (BD Bioscience, 554722) y se tiñeron de forma intracelular con anti-granzima B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). La activación de células T se evaluó por el porcentaje de células CD8+CD107a+.

Otro índice para la citotoxicidad mediada por células T para TDB HER2 (UCHT1v9 / hu4D5) medido es un ensayo de exocitosis de los gránulos. La Figura 93B muestra los resultados para la perforina soluble (Cell Sciences), granzima A y granzima B (eBioscience) detectados a partir del medio de crecimiento por el método ELISA de acuerdo con los protocolos del fabricante. En este ensayo, se utilizó un TDB control (10 ng/ml), uno que comparte el mismo grupo AD3 como TDB HER2 pero que tiene un grupo para la diana irrelevante, o TDB HER2 (10 ng/ml). Los anticuerpos se incubaron de manera individual por 18 horas con células diana SKBR3 y células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) efectoras, que se separaron de la sangre de voluntarios sanos a través del medio de separación de linfocitos (MP Biomedicals, Solon, OH). *La citotoxicidad* in vitro se midió mediante la liberación de LDH, como se describe anteriormente. Se realizó una serie de ensayos de apoptosis con TDB HER2 (1 ng/ml), PBMC efectoras y células diana SKBR3. Después de 24 horas de tratamiento, la

exocitosis de gránulos coincidió con una significativa elevación inducida de TDB HER2 de la actividad de la caspasa 3/7 (CASPASE-GLO® ensayo 3/7, Promega), apoptosis (ensayo Cell Death Detection ELISAplus, Roche) y citotoxicidad tal como se midió por la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH), como se describe anteriormente (Figura 93C).

La capacidad de TDB HER2 para inducir la eliminación de HER2 o células 3T3 transfectadas con el vector se midió mediante el ensayo de citotoxicidad de LDH antes mencionado, donde no se detectó ninguna eliminación de células 3T3 transfectadas con el vector después de 19 horas. En cambio, las células 3T3 transfectadas HER2 se eliminaron de manera muy eficiente (Figura 93D). El ensayo de eliminación se modificó para bloquear la unión del grupo HER2 mediante trastuzumab Fab (1µg/ml) o el dominio extracelular HER2 soluble (HER2 ECD) (1 mg/ml) y dio lugar a la inhibición eficaz de la actividad de eliminación después de 24 horas (Figura 93E). Para confirmar que las células T dependen de la eliminación, se mermaron las células CD3+ del OPBMC mediante microperlas CD3+ de Miltenyi (# 130-050-101). La Figura 93F muestra la disminución que resultó en la pérdida de la actividad de eliminación de células diana después de 19 horas, tal como se evaluó mediante análisis de FACS en presencia de TDB HER2.

TDB HER2 induce la proliferación de células T

Para investigar si TDB HER2 induce la proliferación de células T, se co-cultivaron células T CD8 +, células diana (SKBR3) y TDB HER2 de 0,1 µg/ml, seguido por el cultivo de células T en ausencia de células diana y TDB HER2. La proliferación de células T se midió en el día 3 mediante citometría de flujo como una dilución de CFSE en las células CD8+/PI con divisiones celulares. Después de 3 días, el 75% de las células T pulsadas con TDB HER2 y las células diana se habían sometido a una división celular como se muestra en la Figura 95A. El número de células T inducidas TDB HER2 se ensayó mediante el etiquetado de células T CD8+ purificadas con CFSE de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen, # C34554). Las células T CD8+ marcadas con CFSE se incubaron con células dianas en presencia o ausencia de TDB por 19 horas. Las células T se recogieron, lavaron y cultivaron de 2 a 7 días (RPMI+10% FBS). El número de células CD8+ vivas (CD8+/PI-) y el porcentaje de células dim CFSE se detectaron mediante FACS. En la Figura 95B, el número de células no aumentó. Complementar aún más el medio de crecimiento con IL-2 (20 ng/ml) proporcionó una señal de supervivencia para las células CD8 + y se detectó una sólida proliferación de células T en las células T, pero sólo si estaban expuestas al TDB HER2 y a las células diana (Figura 95C). Es importante destacar que no se detectó ningún

efecto espectador en las células de expresión no dianas en condiciones donde la mayoría de las células HER2+ en la misma cultura resultaron eliminadas. TDB HER2 indujo la proliferación y la expansión policlonal de células T, lo que puede ser crítico para la amplificación de los linfocitos infiltrantes de tumor.

La actividad TDB HER2 se relaciona con el nivel de expresión HER de la célula diana

Para investigar la relación entre el número de copias de la diana y la actividad TDB, se seleccionó un panel de líneas celulares de cáncer con un número predeterminado de HER2-receptores en la membrana celular (Aguilar et al. *Oncogene*. 18:6050-62, 1999). Se detectaron niveles de expresión de proteínas HER2 en una línea celular negativa HER2 (BJAB LUC), 3 líneas de células bajas 3 HER2 (MDA435, MDA231, MCF7) y 3 líneas celulares amplificadas/de sobreexpresión HER2 (MD453, SKBR3, BT474) mediante Western blot (Figura 96A). Las líneas celulares de HER2 negativos, HER2 bajos y sobreexpresión de HER2 se incubaron con TDB HER2 y con PBMC efectoras en una relación E:T 25:1 durante 26 horas. En este punto de tiempo, la citotoxicidad se detectó a través del ensayo de liberación de LDH. La Figura 96B muestra que las células amplificadas/de sobreexpresión HER2 fueron significativamente más sensibles a

la eliminación mediada por TDB (p = 0,015, t-test) y se lisaron eficientemente a femtomolar a bajas concentraciones picomolares (EC50 = 0,8-3 pM). Las líneas celulares que expresan niveles bajos de HER2 fueron significativamente menos sensibles al anticuerpo TDB HER2 (EC50=33-51 pM). Una cantidad de <1000 copias de antígeno diana fue suficiente para apoyar la eliminación de células T.

Para los estudios realizados en las Figuras 96C-96D, la línea celular MCF7 o la línea celular BJAB estaba co-dirigida con células SKBR3 en presencia de TDB HER2 en el mismo ensayo de eliminación. En este ensayo, las células MCF7 o BJAB se marcaron con CFSE y se mezclaron con SKBR3 y PBMC (E:T 20:1), seguido de 19 horas de tratamiento con TDB HER2. Las células se tiñeron con APC y PI anti-HER2. La Figura 96C muestra el porcentaje de las células vivas SKBR3 (HER2 alto, PI-) y MCF7 (CFSE+. PI-) detectado mediante FACS y normalizado a perlas fluorescentes. No se detectó la eliminación de las células MCF7 en el EC50 para la eliminación de SKBR3. Se muestra el porcentaje de células vivas de SKBR3 (HER2 elevado, PI-) y BJAB (CFSE+ PI-) detectadas por FACS y normalizadas por perlas fluorescentes. No se detectó ninguna muerte importante de células de BJAB en cualquier concentración de TDB HER2 (Figura 96D).

La ocupación objetivo baja es suficiente para la actividad de TDB

Luego, se calculó la ocupación de HER2 en EC50 para TDB HER2 mediante la utilización de la fórmula $[D]/[D]+K_D$ (donde D = medicamento y K_D para TDB HER2 era 5,4 nM). Se informó el número de copia de HER2 (Aguilar et ál. Oncogene. 18: 6050-6062, 1999). Los valores de EC50 se calcularon de los datos de respuesta de la dosis en la Figura 97B. La Figura 96E muestra que en todas las líneas celulares probadas inferiores al 1 % de la ocupación diana era suficiente para una eliminación eficiente. En caso del HER2 elevado que expresa líneas celulares, la ocupación requerida era incluso inferior (0,01-0,05 %). El número absoluto calculado de TBD HER2 ligado a HER2 en el EC50 era tan solo 10-150 en las líneas celulares bajas expresadas. Estos resultados muestran la extrema potencia de TDB HER2 y son coherentes con los estudios del desencadenante de TCR, que sugiere tan solo 1-15 TCR que deben involucrarse para desencadenar las respuestas a las células T (Irvine et ál. *Nature*. 419: 845-849, 2002; Purbhoo et ál. *Nature Immunology*. 5: 524-530, 2004; Sykulev et ál. *Immunity*. 4: 565-571, 1996). La potencia de TDB HER2 era coherente en el rango bajo de picomolar a femtomolar. Además, tan solo 10-500 TDB ligados a HER2 eran suficientes para inducir una citotoxicidad importante *in vitro*. Tan solo ~1000 copias de HER2 en la membrana

plasmática eran suficientes para inducir la muerte. Estos estudios también demostraron una correlación entre los niveles de expresión objetivo y la sensibilidad *in vitro* a los TDB HER2.

El TDB HER2 es eficiente en la muerte de las células cancerígenas de HER2+ resistentes a los tratamientos anti-HER2.

Luego, se examinaron las líneas celulares que se han mostrado previamente para expresar niveles elevados de HER2 pero que son insensibles a los efectos celulares directos de trastuzumab y lapatinib *in vitro* (Junttila et ál., *Cancer Cell*, 15:429-40, 2009; Junttila et ál. *Breast Cancer Res Treat*, 2010). Para algunas líneas celulares, la activación de la vía de PI3K debido a las mutaciones de activación adquiridas en la subunidad catalítica de PI3K (KPL4, HCC202) o por la pérdida de PTEN (HCC1596) puede provocar resistencia. Un panel de seis líneas celulares (5 mamas, 1 pulmón) se analizó para la liberación de LDH como medición de citotoxicidad en presencia de PBMC efectores en una proporción de 10:1 y TDB HER2 durante 19 horas. El EC50 para la muerte mediada de TDB HER2 estaba en el rango femtomolar o picomolar bajo (Figura 97A). Los clones BT474-M1 resistentes a T-DMI1 y parentales se trataron con T-DMI1 durante 3 días. En este punto temporal, se midió la viabilidad celular con CELLTITERGLO® (Figura 97B). Se ha

informado con anterioridad la sensibilidad de las líneas celulares a T-DM1 (Junttila et ál. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; Lewis Phillips et ál. *Cancer Research.* 68: 9280-9290, 2008). En comparación, los clones de BT474-M1 resistentes a T-DM1 y parentales se trataron con TDB HER2 en presencia de las células CD8+ T efectoras en una proporción de 3:1 durante 24 horas. Se detectó citotoxicidad con el ensayo FACS (Figura 97C). Además, TDB HER2 era eficaz en la muerte de las células cancerígenas del pulmón HER2+. Con dos modelos de líneas celulares independientes KPL4 y BT474, (Figura 97B-97C), la resistencia adquirida a T-DM1 no afectó la sensibilidad a TDB HER2.

La identificación de la actividad de eliminación de células T con TDB HER2 depende de la expresión HER2, pero es independiente de la vía de señalización de HER2, que sugiere que TDB HER2 pueda ser eficiente en el tratamiento de tumores que son resistentes a los tratamientos actuales anti-HER2. Además, los datos demostraron actividad igual en el tratamiento de las líneas celulares resistentes a trastuzumab/lapatinib múltiples en comparación con las células sensibles. La resistencia en estas células se genera mediante diversos mecanismos que afectan la vía de HER2. Los datos presentados aquí sugieren que el cambio al mecanismo alternativo de acción mediante la utilización de TDB HER2 puede permitir ampliamente

superar la resistencia a los conjugados del medicamento del anticuerpo (p. ej., T-DM1), inhibidores de moléculas pequeñas objetivo (p. ej., lapatinib) y anticuerpos monoclonales clínicos que bloquean la señalización de la vía (p. ej. trastuzumab).

Farmacocinética de TDB HER2 en la rata

Para evaluar el perfil de la farmacocinética (PK) de TDB HER2, se utilizaron ratas Sprague Dawley. Los animales se separaron en los dos grupos mencionados a continuación: Grupo 1: TDB HER2 (10 mg/kg, IV única, n = 4); Grupo 2: trastuzumab (10 mg/kg, IV única, n = 4). Las muestras se tomaron de 4 ratas por grupo en puntos temporales durante 35 días posteriores a la dosis. Aproximadamente se recolectó 0,2 ml de sangre completa a través de la vena yugular (bajo anestesia de CO_2/O_2). Se dejaron coagular y centrifugar las muestras bajo refrigeración (5 °C durante 10 minutos a 2000 x g) a fin de obtener suero. Las muestras de suero se analizaron para IgG humano mediante ELISA, donde se utilizó un burro anti-huFc recubierto con placa de microtitulación para capturar los anticuerpos anti-HER2 humanizados en circulación y una cabra anti-huFc-HRP (adsorbida por el ratón) para la detección. Los parámetros de PK se determinaron con un método de 2 compartimientos (Modelo 7) con WINNONLIN®, versión 5.2.1 (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

El TDB HER2 no reacciona con CD3 de ratas o HER2 de ratas y mostró una disposición bifásica típica de un IgG1 con una fase de distribución corta y una fase de eliminación lenta (Figura 98). Tanto la depuración como la vida media de TDB HER2 eran similares para trastuzumab, y dentro del rango esperado de un IgG1 típico en ratas.

TDB HER2 inhibe el crecimiento del tumor *in vivo* en ratones inmunodeprimidos

La eficacia in vivo de TDB HER2 se probó en ratones NOD-SCID, que carecen de células T y B funcionales endógenas y han reducido los niveles de tipos celulares de NK, DC y macrófagos. En este experimento, los ratones NOD/SCID (NOD.CB17-*Prkdcscid*/J, Jackson Labs West) se implantaron con 0,36 mg, gránulos de estrógenos de liberación sostenida por 60 días (Innovative Research of America) 1 a 3 días antes de la inoculación celular, de manera subcutánea sobre el costado opuesto de la inoculación tumoral. En el Día 0, las células MCF7-neo/HER2 5 x 10^6 se inyectaron solas o juntas con PBMC humano no estimulado 10×10^6 de uno de dos donantes sanos (PBMC 1, 2) en HBSS-matrigel en la almohadilla de grasa mamaria derecha de 2/3. Los ratones inoculados se dividieron en los siguientes cinco grupos: Grupo 1: Vehículo (TDB de control, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=5-10); Grupo 2:

PBMC(1) (PBMC (1) + TDB de control, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=5-10); Grupo 3: PBMC (1) + TDB HER2 (PBMC (1) + TDB HER2, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=5-10); Grupo 4: PBMC(2) (PBMC (2) + TDB de control, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=5-10); Grupo 5: PBMC (2) + TDB HER2 (PBMC (2) + TDB HER2, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=5-10). Los primeros tratamientos se administraron 2 horas después de la inoculación. Los volúmenes de los tumores de ratones individuales y los volúmenes de los tumores adaptados de los grupos terapéuticos se presentan en la Figura 99A, donde TDB HER2 evitó el crecimiento de los tumores que expresan HER2.

La dependencia de TDB HR2 en los PBMC humanos además se probó en un modelo de ratones inmunodeprimidos similares. Nuevamente, las células MCF7-neo/HER2 5 x 10^6 se inyectaron solas o juntas con PBMC humano no estimulado 10×10^6 de un donante sano (PBMC 3) en HBSS-matrigel en la almohadilla de grasa mamaria derecha de 2/3, y los primeros tratamientos se administraron 2 horas después de la inoculación. En la Figura 100A, los ratones inoculados se dividieron en los siguientes dos grupos: Grupo 1: Sin tratar (n=7); Grupo 2: TDB HER2 (TDB HER2, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=7). En la Figura 100B, los ratones inoculados se dividieron en los siguientes tres grupos: Grupo 1: Sin tratar (n=7); Grupo 2:

PBMC(3) (PBMC (3) + vehículo, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=7); Grupo 3: PBMC(3) + TDB de control (PBMC(3) + TDB-2C11 de control, 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=7). Las mediciones del volumen del tumor resultante no revelan ningún efecto en el crecimiento del tumor en animales tratados con TDB de control.

El TDB HER2 provoca regresión de los tumores mamarios grandes en ratones transgénicos huHER2

Para modelar la actividad de TDB HER2 en ratones inmunocompetentes, se utilizaron ratones transgénicos MMTV-huHER2 humanos (Finkle et ál. *Clinical Cancer Research*. 10: 2499-2511; 2004), y un TDB HER2 sustituto que comprende un clon del anticuerpo del reactivo CD3 IgG2A murino 2C11 (Leo et ál. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 1374-1378, 1987) se generó para evitar una respuesta inmunitaria hacia el TDB. Para la expresión como mulgG2a, las mutaciones equivalentes del botón en ojal (Atwell et ál. *J Mol Biol.* 270: 26-35, 1997) se introdujeron en la región Fc, así como D265A y N297G (numeración UE) para eliminar la función efectora. En TDB HER2 mulG2a el brazo “botón” es hu4D5 anti-HER2 murino y el “ojal” es CD3 2C11 anti-murino quimérico (Leo et ál. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 1374-1378, 1987) (TDB 2C11/hu4D5) o CD3 SP34 anti-hu del ratón (Pessano et ál. *La Publicación de EMBO.* 4: 337-

344, 1985) (TDB SP34/hu4D5). Los anticuerpos biespecíficos DE mulG2a se expresaron en células CHO y se ensamblaron mediante un ensamble *in vitro*. Los anticuerpos biespecíficos se purificaron de contaminantes mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) como se describe en otro lugar (Speiss et ál. *Nat Biotechnology.* 31: 753-758, 2013). El material resultante se analizó para los niveles de endotoxinas con un sistema de prueba portátil ENDOSAFE® (Charles River, EE.UU.) y cuando sea necesario, el contenido de la endotoxina se redujo mediante el lavado de la proteína con 0,1 % de TRITON™ X-114. La actividad *in vitro* de TDB hu4D5/2C11 era similar a TDB HER2 reactivo de CD3 humano (Figura 101).

En la Figura 99B-99D, los animales transgénicos MMTV-99D con tumores mamarios establecidos se dividieron en los siguientes dos grupos: Grupo 1: Vehículo (0,5 mg/kg, qwk x 5, IV, comenzando el día 0, n=7); y el Grupo 2: TDB HER2 (TDB HER2 (2C11/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwk x 5, IV, comenzando el día 0, n=7). La figura 99B muestra una regresión detectada en 57 % de los ratones y el 43 % de los ratones no tenían ningún tumor detectable tras el tratamiento. La figura 99C muestra que TDB HER2 (2C11/hu4D5) dio lugar a más de 50 % de regresión tumoral, salvo un tumor. Los participantes incluían tumores que eran >1000 mm^3 al comienzo del tratamiento como se observa en la Figura 99D. En un experimento similar dos TDB de control se

utilizaron donde uno es un TDB de control del brazo de CD3 con el brazo de CD3 específico murino cambiado al brazo de CD3 específico humano (TDB HER2 (SP34/hu4D5)), y uno es un TDB de control, uno que comparte el mismo brazo de CD3 que el TDB HER2 (2C11/hu4D5) pero tiene un brazo diana irrelevante (CTRL TDB-2C11). En la Figura 99E, los animales transgénicos MMTV-huHER2 con tumores mamarios establecidos se dividieron en los siguientes dos grupos: Grupo 1: TDB de control del brazo de CD3 (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwk x 5, IV, comenzando el día 0, n=5); y el Grupo 2: TDB de control (TDB-2C11 de control, 0,5 mg/kg, qwk x 5, IV, comenzando el día 0, n=5). El crecimiento de los tumores transgénicos MMTV-huHER2 no se vio afectado por los TDB de control.

El TDB HER2 además se probó para la eficacia *in vivo* en ratones transgéncios huCD3. Los ratones transgénicos humanos CD3ε se han descrito anteriormente ((huCD3 transgénico), de la Hera et ál. *J Exp Med.* 173: 7-17, 1991). En este estudio, 0,1 millones de células de CT26-HER2 se inyectaron subcutáneamente en ratones transgénicos huCD3. Una vez que se establezcan los tumores CT26-HER2, los animales se dividieron en los siguientes dos grupos: Grupo 1: Vehículo (0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=7); Grupo 2: TDB HER2 (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=7). TDB HER2 inhibió el crecimiento de los tumores

establecidos, pero el efecto fue transitorio y no se observaron respuestas completas (Figura 99F). El estudio demostró la actividad *in vivo potente* de TDB HER2, incluyendo las respuestas dramáticas en ratones transgénicos MMTV-huHER2.

En un experimento similar, la eficacia *in vivo* del TDB HER2 reactivo del ratón (2C11/hu4D5) se probó en ratones Balb/c. Nuevamente, los tumores singénicos se establecieron en ratones Balb/c inyectando células CT26-HER2 $1x10^5$ subcutáneamente. Los animales que tenían tumores se dividieron en uno de los siguientes cuatro grupos: Grupo 1: Vehículo (0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=10); Grupo 2: TDB HER2 (TDB HER2 (2C11/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=10); Grupo 3: TDB de control (CTRL TDB (2C11/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=10); y el Grupo 4: TDM-1 (TDM-1, 15 mg/kg, qwk x 3, IV, comenzando el día 0, n=10). La figura 99G muestra que a pesar de las respuestas incompletas, el TDB HER2 prolongó el tiempo de manera significativa a la evolución del tumor (valor p de rango logarítmico <0,0001). Por contraste, el TDB de control con un brazo tumoral irrelevante no tuvo efecto en el crecimiento tumoral. Además, los tumores no eran sensibles a TDM-1.

TDB HER2 inhibe el crecimiento de tumores establecidos en

ratones inmunocompetentes

Los ratones transgénicos humanos CD3ε (de la Hera et ál. *J Exp Med.* 173: 7-17, 1991) se utilizaron para modelar la actividad de TDB HER2 en ratones inmunocompetentes. En este experimento, las células T transgénicas huCD3 fueron extraídas de bazos de ratones transgénicos y BALB/c huCD3 o de la sangre periférica de donantes humanos sanos. Las células se tiñeron con CD8 de ratón o humano y CD3 humano (UCHT1 clon) en la Figura 101A o el CD3 del ratón (2C11 clon) en la Figura 101B. Las células CD8+ se detectaron mediante citometría de flujo. La Figura 101A muestra el CD3 humano expreso de las células T transgénicas huCD3 a aproximadamente 50 % del nivel de las células T humanas, y la Figura 101B muestra CD3 murino expreso de las células T transgénicas huCD3 a aproximadamente 50 % del nivel de ratones BALB/c.

Luego, las células T transgénicas huCD3 se analizaron por su capacidad de matar células objetivo de CT26 que expresan HER2 *in vitro.* En este estudio, las células T fueron extraídas de bazos de ratones transgénicos huCD3, ratones BALB/c huCD3 o de sangre periférica proveniente de donantes humanos sanos. *La actividad de matar* in vitro de las células CT26-HER2 se probó con TDB HER2 específico de CD3 humano (UCHT1v9/hu4D5) en la Figura 102A o TDB HER2 específico del ratón (2C11/hu4D5) en la Figura 102B. Las células T efectoras se agregaron en una

proporción de 20:1 a las células objetivo en presencia de TDB HER2 diseñado durante 40 horas. *La citotoxicidad* in vitro se controló mediante citometría de flujo. Si bien la actividad de eliminación de las células T esplénicas del ratón (EC50 = 2,4 ng/ml) fue inferior de manera coherente en comparación con las células T periféricas humanas (EC50 = 0,4 ng/ml), las células T transgénicas huCD3 eliminaron las células diana que expresan HER2 humano *in vitro* como se observa en la Figura 102A. El TDB HER2 específico del ratón (2C11/hu4D5) indujo matar las células objetivos mediante células T provenientes de ratones transgénicos huCD3 (EC50 = 11 ng/ml) y BALB/c (EC50 = 10 ng/ml) como se observa en la Figura 102B.

La dependencia de las células T de la actividad antitumoral de TDB HER2 además se analizó en un modelo tumoral singénico. Como se describe anteriormente, las células CT26-HER2 1x105 se inyectaron en ratones BALB/c. Los ratones con tumores establecidos se dividieron en uno de los siguientes dos grupos: Grupo 1: Vehículo (n=10); Grupo 2: TDB HER2 (SP34/hu4D5) (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5 mg/kg, qwx3, IV, n=10). La figura 103 muestra que la actividad de TDB HER2 dependía de las células T, dado que el TDB HER2 no tuvo efecto alguno en ratones transgénicos sin huCD3. El presente estudio demostró ratones transgénicos huCD3 que se pueden utilizar como modelo de eficacia novedosa para las moléculas objetivo de

huCD3.

Ejemplo 6. Generación y caracterización de los TDB de CD3/LYPD1 ejemplares.

Además, exploramos la capacidad de anticuerpos de TDB para identificar las actividades citotóxicas de las células T en extirpar las células tumorales mediante el reconocimiento de un antígeno de superficie celular diferente, LYPD1. Para ello, generamos y caracterizamos anticuerpos anti-CD3 que tienen un brazo anti-CD3 y un brazo anti-LYPD1 (TDB de LYPD1). Como se describió anteriormente, los TBD de LYPD1 se produjeron como anticuerpos de longitud completa en el formato de botón en ojal (knob-into-hole) como IgG1 humana, como se describió previamente (Atwell et ál. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). La mitad de los anticuerpos se expresaron en *E. coli* o en células de ovarios de hámster chino (CHO), purificados por cromatografía de afinidad de proteínas A, y los pares adecuados de anticuerpos medios se hibridaron *in vitro* como se describió anteriormente (Spiess y otros. *Nat. Biotechnol.* 2013). Si la producción de anticuerpos TDB se llevó a cabo en células CHO, el anticuerpo incluyó una mutación de glicosilación, por ejemplo, en el residuo N297 (p. ej., N297G), de manera tal que el anticuerpo TDB era una variante sin efector e incapaz de iniciar citotoxicidad mediada por células

dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). Luego de la hibridación, los TBD LYPD1 se purificaron mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC, por sus siglas en inglés) y se caracterizaron por filtración analítica en gel, espectrometría de masas y electroforesis en gel de poliacrilamida, como se describió anteriormente. Un grupo anti-LYPD1 utilizado en la generación de los TDB LYPD1 fue el del anticuerpo anti-LYPD1 YWO.49.H6, que comprende: (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272 y (b) un dominio de VL que consiste en una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273. Los brazos anti-CD3 probados en la generación de los TDB LYPD1 incluían UCHT1v9, 40G5, SP34, y 38E4v1

Los TDB HER2 específicos se examinaron para la unión de células CD8+ T (unión CD3), así como la actividad, según lo evaluado por ensayos de toxicidad *in vitro* y ensayos de activación de células T.

A. Afinidad de unión

Las afinidades de unión para cada uno de los TDB LYPD1 se examinaron mediante análisis FACS, como se describió anteriormente para los TDB CD20. Brevemente, para ensayos de unión FACS, se incubaron células T CD8+ T con distintas concentraciones de anticuerpos de TDB LYPD1 a 4 °C durante 30

minutos, luego las células se lavaron e incubaron con el segundo anticuerpo (anti-huIgG-PE, BD Bioscience; o anti-huIgG-AlexaFluor647, Southern Biotech) durante otros 15 minutos, antes de que las células se lavaran nuevamente y estuvieran listas para el análisis FACS. La figura 104 muestra los resultados de ensayos de unión FACS *in vitro* de TDB LYPD1. Los estudios de unión mostraron que los TDB LYPD1 que tienen UCHT1v9 o 38E4v1 como su brazo anti-CD3 demostraron una afinidad de unión más elevada para las células efectoras resultantes.

B. Ensayos in vitro sobre la muerte de células OVCAR3.Luc y la activación de células T

Los TDB LYPD1 también se probaron para determinar su capacidad para soportar la eliminación de las células diana OVCAR3 que expresan LYPD1 y la activación del efecto citotóxico de las células T. *La citotoxicidad* in vitro se controló mediante citometría de flujo. Las células dianas se marcaron con CFSE de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen, # C34554). Las células diana marcadas con el éster de succinimidilo de carboxifluoresceína (CFSE) y las células T de CD8+ purificadas de PBMC humanos se mezclaron en una proporción 3:1, con o sin TDB durante 48 horas. Las células se resuspendieron en un volumen igual de PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + yoduro de propidio

(PI). El análisis de citometría de flujo se realizó en un FACSCalibur en formato de automatización. El número de células diana vivas se contó mediante la apertura o cierre de las células negativas CFSE+/PI. El porcentaje de citotoxicidad se calculó de la siguiente manera: % de citotoxicidad (número de células diana vivas sin TDB, número de células diana vivas c/TDB) / (número de células diana vivas sin TDB) x 100. Como se representa en la Figura 105, los TDB LYPD1 con UCHT1v9, 38E4v1, o SP34 para su brazo anti-CD3 mostraron una eliminación de células diana OVCAR3.Luc *in vitro* en comparación con el TDB LYPD1 que tiene 40G5 como su brazo anti-CD3.

Cuando se prueba para los ensayos de activación de las células T, la Figura 106 muestra que los TDB LYPD1 con 38E4v1, en menor medida, UCHT1v9 y SP34, para su brazo anti-CD3 eran capaces de inducir fuertemente la actividad de las células T *in vitro*, en comparación con el TDB LYPD1 que tiene 40G5c como su brazo anti-CD3. En estos ensayos, las células diana y las células T CD8+ purificadas se mezclaron en presencia o ausencia de TDB y se analizó la activación de las células T mediante la citometría de flujo. Al final de la incubación, las células se tiñeron con CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) y CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Opcionalmente, después de que la superficie se tiñó con CD8-FITC y CD69-PE, las células se fijaron y se permeabilizaron

con una solución de Cytofix/Cytoperm (BD Bioscience, 554722) y se tiñeron de forma intracelular con anti-granzima B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). La activación de las células T se evaluó mediante el porcentaje de la células CD8+CD69+ y CD8+CD25+.

Otras modalidades

Si bien la invención antes mencionada se ha descrito con detalle mediante la ilustración y ejemplo a efectos de mayor esclarecimiento, las descripciones y ejemplos no se deben interpretar como limitación del alcance de la invención. Las descripciones de toda la patente y la bibliografía científica citada en la presente descripción se incorporan expresamente en su integridad como referencia.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un antigrupo de 3 anticuerpos (CD3) de diferenciación, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (RHV):

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 6.

2. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 1, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de cadena pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184; (b) un dominio de cadena liviana variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

3. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 2, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184.

4. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 2, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185.

5. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185.

6. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 1, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

7. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 6, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186.

8. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 6, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187.

9. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 186 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 187.

10. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis

RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de $X_1X_2YSX_3X_4X_5FDY$, donde X_1 se selecciona de un grupo que consta de D, T, y S; X_2 se selecciona de un grupo que consta de G, A, y S; X_3 es R o N; X_4 es Y o A; y X_5 es Y o A (N.°de ID de SEC: 181);

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de $X_1X_2SX_3X_4LRT$, donde X_1 es K o T; X_2 es Q o A; X_3 es F o A; y X_4 es I o A (N.° de ID de SEC.: 182).

11. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

12. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 11, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

13. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 12, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188.

14. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 12, en el que

el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189.

15. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 188 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 189.

16. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 13;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

17. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 16, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

18. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 17, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190.

19. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 17, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191.

20. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 190 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 191.

21. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 14.

22. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 21, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

23. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 22, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192.

24. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 22, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193.

25. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 192 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 193.

26. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 15.

27. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 26, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

28. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 27, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194.

29. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 27, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195.

30. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 194 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 195.

31. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 9;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 16.

32. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 31, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una

identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

33. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 32, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196.

34. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 32, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197.

35. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 196 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 197.

36. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 17;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

37. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 36, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 198; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

38. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 37, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.°

de ID de SEC.: 198.

39. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 37, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199.

40. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 198 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 199.

41. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 18;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

42. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 41, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 200; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

43. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 42, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 200.

44. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 42, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201.

45. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de

SEC.: 200 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 201.

46. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 19;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

47. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 46, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad

de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

48. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 47, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202.

49. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 47, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203.

50. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 202 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 203.

51. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 20;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 12.

52. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 51, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

53. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 52, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204.

54. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 52, en el que

el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205.

55. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 204 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 205.

56. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 10, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 7;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 8;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 21;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 10;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 11; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 22.

57. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 56, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

58. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 57, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206.

59. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 57, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207.

60. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 206 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 207.

61. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos de LINPYKGVX$_1$TYX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$KX$_6$, donde X$_1$ es S o T; X$_2$ es N o A; X$_3$ es Q o D; X$_4$ es K o S; X$_5$ es F o V; y X$_6$ es D o G (N.° de ID de SEC: 183);

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28.

62. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 61, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 24;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28.

63. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 62, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

64. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 63, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208.

65. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 63, en el que

el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209.

66. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 208 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 209.

67. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 61, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 29;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28.

68. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 67, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

69. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 68, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210.

70. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 68, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211.

71. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 210 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 211.

72. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 61, en el que el dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 23;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 30;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 25;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 26;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 27; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 28.

73. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 72, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 213; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

74. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 73, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212.

75. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 73, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 213.

76. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 212 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácido con N.° de ID de SEC.: 213.

77. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 31;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 32;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 33;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 34;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 35; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 36.

78. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 77, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

79. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 78, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214.

80. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 78, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215.

81. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 214 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 215.

82. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 77, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

83. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 82, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216.

84. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 82, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217.

85. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 216 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 217.

86. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 37;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 38;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 39;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 40;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 41; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 42.

87. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 86, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

88. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 87, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218.

89. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 87, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219.

90. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 218 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 219.

91. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 86, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

92. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 91, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220.

93. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 91, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221.

94. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 220 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 221.

95. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 43;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 44;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 45;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 46;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 47; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 48.

96. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 95, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

97. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 96, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222.

98. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 96, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223.

99. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 222 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 223.

100. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 95, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

101. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 100, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224.

102. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 100, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225.

103. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 224 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 225.

104. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 95, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

105. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 104, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226.

106. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 104, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227.

107. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 226 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 227.

108. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 49;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 50;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 51;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 52;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 53; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 54.

109. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 108, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

110. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 109, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228.

111. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 109, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229.

112. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 228 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 229.

113. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 108, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

114. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 113, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230.

115. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 113, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231.

116. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 230 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 231.

117. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 55;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 56;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 57;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 58;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 59; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 60.

118. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 117, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

119. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 118, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232.

120. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 118, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233.

121. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 232 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 233.

122. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 61;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 62;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 63;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 64;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 65; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 66.

123. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 122, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

124. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 123, en el que el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234.

125. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 123, en el que el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235.

126. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 234 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 235.

127. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 67;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 68;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 69;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 70;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 71; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 72.

128. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 127, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

129. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 128, en el cual el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236.

130. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 128, en el cual el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237.

131. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 236 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 237.

132. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 73;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 74;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 75;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 76;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 77; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 78.

133. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 132, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

134. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 133, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238.

135. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 133, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239.

136. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 238 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 239.

137. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 79;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 80;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 81;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 82;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 83; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 84.

138. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 137, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

139. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 138, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240.

140. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 138, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241.

141. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 240 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 241.

142. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 85;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 86;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 87;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 88;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 89; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 90.

143. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 142, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

144. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 143, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242.

145. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 143, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243.

146. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 242 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 243.

147. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 91;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 92;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 93;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 94;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 95; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 96.

148. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 147, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

149. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 148, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244.

150. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 148, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245.

151. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 244 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 245.

152. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 97;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 98;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 99;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 100;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 101; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 102.

153. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 152, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

154. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 153, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246.

155. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 153, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247.

156. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 246 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 247.

157. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 103;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 104;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 105;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 106;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 107; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 108.

158. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 157, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

159. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 158, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248.

160. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 158, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249.

161. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 248 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 249.

162. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 109;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 110;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 111;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 112;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 113; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 114.

163. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 162, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

164. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 163, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250.

165. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 163, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251.

166. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 250 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 251.

167. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 115;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 116;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 117;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 118;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 119; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 120.

168. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 167, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

169. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 168, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252.

170. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 168, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253.

171. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 252 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 253.

172. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 121;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 122;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 123;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 124;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 125; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 126.

173. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 172, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

174. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 173, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254.

175. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 173, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255.

176. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 254 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 255.

177. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 127;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 128;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 129;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 130;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 131; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 132.

178. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 177, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

179. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 178, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256.

180. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 178, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257.

181. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 256 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 257.

182. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 133;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 134;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 135;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 136;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 137; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 138.

183. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 182, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

184. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 183, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258.

185. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 183, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259.

186. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 258 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 259.

187. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 139;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 140;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 141;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 142;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 143; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 144.

188. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 187, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

189. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 188, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260.

190. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 188, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261.

191. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 260 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 261.

192. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 145;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 146;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 147;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 148;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 149; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 150.

193. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 192, en el que

el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

194. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 193, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262.

195. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 193, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263.

196. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 262 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 263.

197. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3

comprende un dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 151;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 152;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 153;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 154;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 155; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 156.

198. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 197, en el que el dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

199. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 198, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264.

200. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 198, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265.

201. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 264 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 265.

202. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 se une con un epítopo del CD3 que comprende residuos de aminoácidos Glu6 de CD3.

203. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 202, donde el epítopo además comprende uno o más residuos de aminoácidos adicionales seleccionados del grupo que consta de Gln1, Asp2 y Met7 de CD3.

204. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 202 o 203, donde el epítopo comprende residuos de aminoácidos Gln1, Asp2 y Glu6 de CD3.

205. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 202-204, donde el epítopo comprende residuos de aminoácidos Gln1, Asp2, Glu6 y Met7 de CD3.

206. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 202-205, donde el epítopo no comprende residuos de aminoácidos Glu5 de CD3.

207. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 202-206, donde el epítopo no comprende residuos de aminoácidos Gly3 y Glu5 de CD3.

208. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 202-207, donde el epítopo comprende residuos de aminoácidos Gln1, Asp2, Glu6 y Met7 de CD3.

209. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-208, donde el dominio de unión se une a un polipéptido CD3 humano o a un polipéptido CD3 de macaco cangrejero.

210. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 209, donde el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de macaco cangrejero es un polipéptido CD3ε humano o polipéptido CD3ε de macaco cangrejero, respectivamente.

211. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 210, donde el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 de macaco cangrejero es un polipéptido CD3γ humano o polipéptido CD3γ de macaco cangrejero, respectivamente.

212. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-211, donde el anticuerpo anti-CD3 une el polipéptido CD3ε humano con una Kd de 250 nM o menos.

213. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 2122, donde el anticuerpo anti-CD3 une el polipéptido CD3ε humano con una Kd de 100 nM o menos.

214. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 213, donde el anticuerpo anti-CD3 une el polipéptido CD3ε humano con una Kd de 15 nM o menos.

215. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 214, donde el

anticuerpo anti-CD3 une el polipéptido CD3ε humano con una Kd de 10 nM o menos.

216. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 215, donde el anticuerpo anti-CD3 une el polipéptido CD3ε humano con una Kd de 5 nM o menos.

217. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-216, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende una mutación del lugar de la glicosilación.

218. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 217, donde la mutación del lugar de la glicosilación es una mutación de sustitución.

219. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 217 o 218, donde la mutación del lugar de la glicosilación reduce la función efectora del anticuerpo anti-CD3.

220. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-218, donde un anticuerpo anti-CD3 comprende una mutación de sustitución en la región Fc que reduce la función efectora.

221. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 218 o 220, donde la mutación de sustitución se produce en el residuo de los aminoácidos N297, L234, L235 y/o D265 (numeración UE).

222. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 221, donde la mutación de sustitución se selecciona a partir del grupo que consta de N297G, N297A, L234A, L235A y D265A.

223. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 222, donde la mutación de sustitución es una mutación de N297G.

224. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-223, donde el anticuerpo anti-CD3 es monoclonal, humano, humanizado o quimérico.

225. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-224, donde el anticuerpo anti-CD3 es un fragmento del anticuerpo que se une con CD3.

226. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 225, donde el fragmento de anticuerpos se selecciona a partir del grupo que consta de los fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, y $(Fab')_2$.

227. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las

reivindicaciones 1-224, donde el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo de longitud completa.

228. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-227, donde el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo de IgG.

229. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-228, donde el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo monoespecífico.

230. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-228, donde el anticuerpo anti-CD3 es un anticuerpo multiespecífico.

231. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 230, donde el anticuerpo multiespecífico en un anticuerpo biespecífico.

232. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 231, donde el anticuerpo biespecífico comprende un segundo dominio de unión que se une con una segunda biomolécula, donde la segunda biomolécula es un antígeno de la superficie celular.

233. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 232, donde el

antígeno de superficie de la célula es un antígeno tumoral.

234. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 233, donde el antígeno tumoral se selecciona desde el grupo que consta de CD20, HER2, FcRH5 (Fc tipo Receptor 5) y LYPD1.

235. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral se selecciona desde el grupo que consta de CD20 y HER2.

236. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es CD20 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 157;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 162.

237. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 235, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

238. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 237, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266.

239. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 237, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

240. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que comprende una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

241. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es FcRH5 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 163;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 164;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 165;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 166;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 167; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 168.

242. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 241, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad

de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

243. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 242, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268.

244. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 242, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269.

245. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 268 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 269.

246. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 169;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 170;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 171;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 172;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 173; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 174.

247. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 246, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

248. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 247, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270.

249. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 247, en el cual el dominio de VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271.

250. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 270 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 271.

251. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 581;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 582;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 583;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 584;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 585; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 586.

252. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 251, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

253. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 252, en el cual el dominio de VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593.

254. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 252, en el cual el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC: 594.

255. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 593 y (b) un dominio de VL que comprende una

secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 594.

256. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es HER2 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 587;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 588;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 589;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 590;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 591; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 592.

257. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 256, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad

de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

258. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 257, en el cual el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595.

259. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 257, en el cual el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596.

260. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 595 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 596.

261. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 234, donde el antígeno tumoral es LYPD1 y el segundo dominio de unión comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 175;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 176;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 177;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 178;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 179; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 180.

262. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 261, en el que el segundo dominio de unión comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272; (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de secuencia del 95 % con la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273; o (c) un dominio de VH como en (a) y un dominio de VL como en (b).

263. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 262, en el cual el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272.

264. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 262, en el cual el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273.

265. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que comprende (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 272 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 273.

266. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 con un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 1;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 2;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 3;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 4;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 5; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con

N.° de ID de SEC.: 6; y

Un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión con las siguientes seis RHV:

(a) una RHV-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 157;

(b) una RHV-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 158;

(c) una RHV-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 159;

(d) una RHV-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 160;

(e) una RHV-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 161; y

(f) una RHV-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 162.

267. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de

SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267.

268. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, en el cual el anticuerpo anti-CD3 contiene una mutación por sustitución de N297G.

269. Un anticuerpo anti-CD3, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 que contiene un primer dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que consiste de una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y un brazo anti-CD20 que comprende un segundo dominio de unión, el cual comprende: (a) un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de

SEC.: 266 y (b) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267, donde (a) el brazo anti-CD3 comprende mutaciones por sustitución de T366S, L368A, Y407V y N297G y (b) el brazo anti-CD20 comprende mutaciones por sustitución de T366W y N297G.

270. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-269, en el cual el anticuerpo anti-CD3 comprende uno o más dominios constantes de cadenas pesadas, donde el o los dominios constantes de cadenas pesadas son seleccionados de un primer dominio CH1 ($CH1_1$), un primer dominio CH2 ($CH2_1$), un primer dominio CH3 ($CH3_1$), un segundo dominio CH1 ($CH1_2$), un segundo dominio CH2 ($CH2_2$) y un segundo dominio CH3 ($CH3_2$).

271. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 270, en el cual al menos uno de los dominios constantes de cadenas pesadas está emparejado con otro dominio constante de cadenas pesadas.

272. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 271, en el cual los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ comprenden una protuberancia o una cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH3_1$ puede posicionarse en la cavidad o la protuberancia respectiva del dominio $CH3_2$.

273. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 272, en el cual los dominios $CH3_1$ y $CH3_2$ se encuentran en una interfaz entre las mencionadas protuberancia y cavidad.

274. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 270-273, donde los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ comprenden una protuberancia o cavidad, donde la protuberancia o cavidad en el dominio $CH2_1$ puede posicionarse en la cavidad o protuberancia respectiva del dominio $CH2_2$.

275. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 274, en el cual los dominios $CH2_1$ y $CH2_2$ se encuentran en una interfaz entre las mencionadas protuberancia y cavidad.

276. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-275, donde la vida media del anticuerpo anti-CD3 es de aproximadamente 7 días.

277. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276.

278. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 277.

279. Una célula hospedadora que comprende el vector de la reivindicación 278.

280. La célula anfitriona de la reivindicación 279, donde la célula anfitriona es una célula de mamífero.

281. La célula anfitriona de la reivindicación 280, donde la célula de mamífero es una célula del ovario de un hámster chino (CHO).

282. La célula anfitriona de la reivindicación 281, donde la célula anfitriona es una célula procariota.

283. La célula anfitriona de la reivindicación 282, donde la célula procariota es *E. coli*.

284. Un método de producción del anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276, el método que implica cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 279 en un medio de cultivo.

285. El método de la reivindicación 284, donde el método también implica recuperar el anticuerpo anti-CD3 desde la

célula hospedadora o el medio de cultivo.

286. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276 y un agente citotóxico.

287. Una composición que comprende el anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276.

288. La composición de la reivindicación 287 también comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

289. La composición de la reivindicación 288 donde la composición es de una composición farmacéutica.

290. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 287-289 donde la composición también comprende un antagonista de unión al eje PD-1 o un agente terapéutico adicional.

291. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276 para el uso como medicamento.

292. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las

reivindicaciones 1-276 para su uso para tratar o dilatar la evolución de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunitario en un sujeto que requiera tal tratamiento.

293. El anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276 para su uso para mejorar la función inmunitaria de un sujeto que padezca un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunitario.

294. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicaciones 292 o de la reivindicación 293, donde el trastorno proliferativo de la célula es un cáncer.

295. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 294, donde el cáncer es seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemia de células B, mieloma múltiple, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliobastoma, DLBCL semejantes a las células B de centro germinal (GCB) , DLBCL de células semejantes a las células B activadas (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia

mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WN), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma prolinfocítico de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma/leucemia esplénico, linfoma esplénico difuso de linfocitos pequeños de pulpa roja no clasificable, variante de leucemia de células vellosas, macroglobulinemia de waldenstrom, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas α, enfermedad de cadenas γ, enfermedad de cadenas μ, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT), linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico en células T/ histiocitos, DLBCL primario del SNC, DLBCL cutáneo primario, DLBCL positivo al EBV de las piernas del anciano, DLBCL asociado con inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B grandes (tímico), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma ALK positivo de células B grandes, linfoma plasmablástico, linfoma de células grandes B originado en enfermedad de

Castleman multicéntrica asociada a HHV-8, linfoma de efusión primaria: linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de Hodgkin.

296. El anticuerpo del anti-CD3 de la reivindicación 295, donde el cáncer es el DLBCL semejantes a las células B del centro germinal (GCB), DLBCL semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL) o linfoma de Burkitt (BL).

297. El anticuerpo anti-CD3 de la reivindicación 292 o de la reivindicación 293, donde el trastorno autoinmunitario puede ser seleccionado de un grupo compuesto por artritis reumatoide, artritis juvenil reumatoide, lupus sistémico eritematoso (SLE), enfermedad de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), trombocitopenia

autoinmunitaria, esclerósis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatía asociada a IgM, miastenia gravis, vasculitis, diabetes mellitus, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, neuromielitis óptica (NMO) y neuropatía igG.

298. El uso del anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276 en la fabricación de un medicamento para tratar o dilatar la evolución de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunitario.

299. El uso del anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276 en la fabricación de un medicamento para mejorar la función inmunitaria de un sujeto que padezca un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunitario.

300. El uso de la reivindicación 298 o de la reivindicación 299, donde el trastorno proliferativo de la célula es un cáncer.

301. El uso de la reivindicación 300, donde el cáncer es seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no

Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemia de células B, mieloma múltiple, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliobastoma, DLBCL semejantes a las células B de centro germinal (GCB) , DLBCL de células semejantes a las células B activadas (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WN), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma prolinfocítico de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma/leucemia esplénico, linfoma esplénico difuso de linfocitos pequeños de pulpa roja no clasificable, variante de leucemia de células vellosas, macroglobulinemia de waldenstrom, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas α, enfermedad de cadenas γ, enfermedad de cadenas μ, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT), linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico

en células T/ histiocitos, DLBCL primario del SNC, DLBCL cutáneo primario, DLBCL positivo al EBV de las piernas del anciano, DLBCL asociado con inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B grandes (tímico), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma ALK positivo de células B grandes, linfoma plasmablástico, linfoma de células grandes B originado en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8, linfoma de efusión primaria: linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de Hodgkin.

302. El uso de la reivindicación 301, donde el cáncer es el DLBCL semejantes a las células B del centro germinal (GCB), DLBCL semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL) o linfoma de Burkitt (BL).

303. El uso de la reivindicación 298 o de la reivindicación 299, donde el trastorno autoinmunitario puede ser seleccionado de un grupo compuesto por artritis reumatoide, artritis juvenil reumatoide, lupus sistémico eritomatoso (SLE), enfermedad de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), trombocitopenia autoinmunitaria, esclerósis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatía asociada a IgM, miastenia gravis, vasculitis, diabetes mellitus, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, neuromielitis óptica (NMO) y neuropatía igG.

304. Un método para tratar o dilatar la evolución de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunitario en un paciente que requiera tal tratamiento, el método comprende administrarle al sujeto el anticuerpo anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276.

305. Un método para mejorar la función inmunitaria de un sujeto que padece un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunitario, el método comprende administrar al sujeto cualquier cantidad de los anticuerpos anti-CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-276.

306. El método de la reivindicación 304 o de la reivindicación 305, donde el trastorno proliferativo de la célula es un cáncer.

307. El método de la reivindicación 306, donde el cáncer es seleccionado del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemia de células B, mieloma múltiple, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliobastoma, DLBCL semejantes a las células B de centro germinal (GCB) , DLBCL de células semejantes a las células B activadas (ABC), linfoma folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WN), linfoma del sistema nervioso central (CNSL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma prolinfocítico de células B, linfoma esplénico de zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma/leucemia esplénico, linfoma esplénico difuso de linfocitos pequeños de pulpa roja no clasificable, variante de leucemia de células vellosas, macroglobulinemia de waldenstrom, enfermedades de cadenas pesadas, enfermedad de

cadenas α, enfermedad de cadenas γ, enfermedad de cadenas μ, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extraóseo, linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT), linfoma de zona marginal nodal, linfoma de zona marginal nodal pediátrico, linfoma folicular pediátrico, linfoma primario cutáneo de células del centro folicular, linfoma de células grandes B rico en células T/ histiocitos, DLBCL primario del SNC, DLBCL cutáneo primario, DLBCL positivo al EBV de las piernas del anciano, DLBCL asociado con inflamación crónica, granulomatosis linfomatoide, linfoma primario mediastinal de células B grandes (tímico), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma ALK positivo de células B grandes, linfoma plasmablástico, linfoma de células grandes B originado en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8, linfoma de efusión primaria: linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt, y linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma clásico de Hodgkin.

308. El método de la reivindicación 307, donde el cáncer es el DLBCL semejantes a las células B del centro germinal (GCB), DLBCL semejantes a la célula B activada (ABC), linfoma

folicular (FL), linfoma de células de manto (MCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), leucemia linfocítica de célula pequeña (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma del sistema nervioso central (CNSL) o linfoma de Burkitt (BL).

309. El método de la reivindicación 304 o de la reivindicación 305, donde el trastorno autoinmunitario puede ser seleccionado de un grupo compuesto por artritis reumatoide, artritis juvenil reumatoide, lupus sistémico eritomatoso (SLE), enfermedad de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), trombocitopenia autoinmunitaria, esclerósis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatía asociada a IgM, miastenia gravis, vasculitis, diabetes mellitus, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, neuromielitis óptica (NMO) y neuropatía igG.

310. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-309, donde el anticuerpo anti-CD3 se une a (a) una molécula CD3 ubicada en una célula efectora inmunitaria y (b) una segunda molécula biológica ubicada en una célula diana distinta de la célula efectora inmunitaria.

311. El método de la reivindicación 310, donde el anticuerpo anti-CD3 activa la célula efectora inmunitaria luego de unirse a (a) y (b).

312. El método de la reivindicación 311, donde la célula efectora inmunitaria activada puede provocar un efecto citotóxico y/o un efecto apoptótico en la célula diana.

313. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-312, donde el anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg.

314. El método de la reivindicacións 313, donde el anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg.

315. El método de la reivindicación 314, donde el anticuerpo anti-CD3 se administra al sujeto en una dosis de alrededor de 1 mg/kg.

316. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-315 también comprende administrar al sujeto un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un agente terapéutico adicional.

317. El método de la reivindicación 316, donde el antagonista de unión de eje PD-1 o el agente terapéutico adicional se administra antes o después de la administración del anticuerpo anti-CD3.

318. El método de la reivindicación 317, donde el agente terapéutico antagonista de unión de eje PD-1 adicional se administra simultáneamente con el anticuerpo anti-CD3.

319. El método de cualquiera de las reivindicaciones 316-318, donde el antagonista de unión al eje PD-1 es seleccionado del grupo que consta de un antagonista de unión al eje PD-1, un antagonista de unión de PD-L1 y un antagonista de unión de PD-L2.

320. El método de reclamo 319, donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión de PD-1.

321. El método de la reivindicación 320, donde el antagonista de unión de PD-1 es seleccionado de un grupo que consta de MDX-1106 (nivolumab), MK-3475 (lambrolizumab), CT-011 (pidilizumab) y AMP-224.

322. El método de reclamo 319, donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión de PD-L1.

323. El método de la reivindicación 322, donde el antagonista de unión de PD-L1 es seleccionado de un grupo que consta de: YW243.55.S70, MPDL3280A, MDX-1105 y MEDI4736.

324. El método de reclamo 319, donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión de PD-L2.

325. El método de la reivindicación 324, donde un antagonista de unión de PD-L2 es un anticuerpo o una inmunoadhesina.

326. Un método para tratar o dilatar la evolución de un trastorno proliferativo de células o de un trastorno autoinmunitario en un paciente que requiera tal tratamiento, donde el método comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-CD3 y un antagonista de unión de eje PD-1, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20.

327. Un método para mejorar la función inmunitaria de un paciente que padece un trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunitario, donde el método comprende

administrar al paciente un anticuerpo anti-CD3 y un antagonista de unión de eje PD-1, donde el anticuerpo anti-CD3 comprende un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20.

328. El método de la reivindicación 326 o 327, donde:

(a) El brazo con anti-CD3 comprende un dominio de unión que comprende:

(i) Un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 184, y

(ii) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 185, y

(b) El brazo con anti-CD20 comprende un dominio de unión que comprende:

(i) Un dominio de VH que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 266, y

(ii) un dominio de VL que comprende una secuencia de aminoácidos con N.° de ID de SEC.: 267; y

(c) El antagonista de unión de eje de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1.

329. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-328 también comprende administrar al paciente un glucocorticoide.

330. El método de la reivindicación 329, donde el

glucocorticoide es dexametasona.

331. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-330 también comprende administrar al paciente rituximab.

332. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-330 también comprende administrar al paciente obinutuzumab.

333. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-332 también comprende administrar al paciente un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC).

334. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-333, donde el anticuerpo anti-CD3 es administrado por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, tópica, oral, transdérmica o intraperitoneal; por vía intraorbital, por implantación, por inhalación o por vía intratecal, intraventricular o instranasal.

335. El método de la reivindicación 334, donde el anticuerpo anti-CD3 se administra por vía subcutánea.

336. El método de la reivindicación 335, donde el anticuerpo anti-CD3 se administra por vía intravenosa.

337. El método de cualquiera de las reivindicaciones 304-336, donde el sujeto es un ser humano.

338. Un kit que comprende:

(a) el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 287-290; y

(b) un inserto de empaque con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto para tratar o retrasar la progresión del trastorno proliferativo de células o un trastorno autoinmunitario.

RESUMEN

La invención proporciona los anticuerpos 3 (CD3) de los anti-cúmulos de diferenciación y los métodos para utilizarlos.