

Figura 1

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRG
SKPEDANFYLYLRARVDDGSADDAKKDAKKDDAKKDDAKKDGSSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKD
GKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGRMYCKGSQNKSKPLQVYYRM (N.º ID de Sec.: 282)

Figura 2A

Clon	ELISA		FACS		Activación de la célula T		
	Hu- CD3 ϵ /y muFc	Macaco- CD3 ϵ /y muFc	Jurkat	Human o-PBC C	Macaco- PBMCs	Activación de la célula T	Isotipo
13A3	+	+	+	+	+	débil	IgG2b/k
19B1	+	+	+	+	+	débil	IgG2b/k
72H6	+	+	+	+	+	débil	IgG2a/k
30A1	+	+	+	+	+	débil	IgG1/k
41D9	+	+	+	+	+	débil	IgG1/ λ
71H7	+	+	+	+	+	débil	IgG1/ λ

Figura 2B

Mu IgG	hCD3eg comercial KD
30A1	0.4 nM
41D9	1.4 nM
13A3	0.6 nM
19B1	0.7 nM
72H6	2.5 nM

Figura 3A

Clon	ELISA		FACS			Activación de la célula T	
	Hu-CD3e 1-27 péptido	Macaco CD3e 1-27 péptido	Jurkat	Humano- PBMC	Macaco- PBMC	Activación de la célula T	Isotipo
39B7	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
27H5	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
38E4	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
127B3	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
79B7	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
95A2	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40D2	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
118G9	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
18F2	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
43H8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
32B8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40G5	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
21B2	+	+	+	+	+	débil	IgG3/k
24H11	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
125A1	+	+	+	+	+	débil	IgG3/k
21A9	+	+	+	+	+	+	
Conl7	+	+	+	+	+	+	Conejo IgG1

Figura 3B

igG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
127B3	1.30E+05	9.67E-05	7.44E-10
14C7	1.66E+05	3.79E-05	2.28E-10
40D2	1.97E+05	1.11E-04	5.63E-10
79B7	1.52E+05	3.41 E-05	2.24E-10
40G5	1.56E+05	2.48E-05	1.59E-10
18F12	1.34E+05	1.59E-05	1.19E-10
38E4	4.41 E+05	3.45E-05	7.83E-11
95A2	2.90E+05	1.87E-05	6.44E-11
43H8	2.66E+05	1.23E-04	4.61E-10
118G9	1.79E+05	3.74E-05	2.09E-10
27H5-1	2.34E+05	1.15E-04	4.92E-10
39B7	2.20E+05	7.31 E-05	3.31E-10
muSP34	1.61 E+05	4.00E-05	2.49E-10

Figura 3C

igG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD(nM)
mu38E4	5.60E+04	5.32E-05	0.95
mu40G5	3.11E+04	2.69E-05	0.86
Con17	2.86E+04	2.42E-04	8.46

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo de ratón alineado con 72H6

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con 72H6 (xCD3)

Numeración Kabat

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43	44
72H6 (xCD3)	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	V	K	P	G	A	S	V	K	I	S	C	K	A	S	G	Y	S	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	V	K	Q	R	P	G	Q	G
13A3 (xCD3)	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	V	K	P	G	A	S	V	R	I	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	M	K	Q	R	P	G	Q	G
19B1 (xCD3)	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	V	K	P	G	A	S	V	R	I	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	M	K	Q	R	P	G	Q	G

Numeración Kabat

	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C	83	84
72H6 (xCD3)	L	E	W	I	G	W	I	F	P	.	.	G	S	D	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	T	S	S	S	T	A	Y	M	Q	L	S	S	L	T	S
13A3 (xCD3)	L	E	W	I	G	W	I	Y	P	.	.	G	N	V	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	N	S	S	S	T	A	N	M	Q	L	S	S	L	T	S
19B1 (xCD3)	L	E	W	I	G	W	I	Y	P	.	.	G	N	V	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	N	S	S	S	T	A	N	M	Q	L	S	S	L	T	S

Numeración Kabat

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113														
72H6 (xCD3)	E	D	S	A	V	Y	F	C	A	R	N	G	N	Y	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	M	D	Y	W	G	Q	G	T	S	V	T	V	S	SEQ ID NO: 240
13A3 (xCD3)	E	D	S	A	V	Y	F	C	A	R	N	H	D	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	SEQ ID NO: 226
19B1 (xCD3)	E	D	S	A	V	Y	F	C	A	R	N	H	D	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	SEQ ID NO: 242

Figura 4B

13	A3	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 227)
19B1		GIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 243)
72H6		EIVLSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYTLRTFGGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 241)
30A1		NIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLSGRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYLLTFGAGTKLELK (N.º de ID de Sec.: 231)
41D9a		QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGGTKVTV (N.º de ID de Sec.: 221)
71H7		QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGGTKVTV (N.º de ID de Sec.: 245)

Figura 4C

13 A3	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYIIHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 226)
19B1	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYIIHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 242)
72H6	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTSYIIHWVKQRPQGQGLEWIGWIFPGSDNT KYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARNNGNYAMDYWGQGSVTVS S (N.º de ID de Sec.: 240)
30A1	QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAIIHWVRQPPGKGLDWLGVIWAGGNTK YNSALMSRLSFSKDNSKSQVFLEINSLQTDDTAMYVCAREDSSGYVALDYWGQGSVT VSS (N.º de ID de Sec.: 230)
41D9	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEEFKGRFVFSLETSASTTYLQINN LKNEDTATYFCARRGDYRYAWFLYWGQGT LVT VSA (N.º de ID de Sec.: 220)
71H7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEDFKGRFAFSLETSASTAYLQINN LKNEDTATYFCARRGDYRYAWFTYWGQGT LVT VSA (N.º de ID de Sec.: 244)

Figura 5A

14C7	DWMTQTPSSLAVSTGEKVTMTCKSSQSLLNIRTRKNCLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIRSVQPEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 247)
127B3	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 249)
18F12	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 251)
27H5-1	DIVMTQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPVRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 253)
38E4	DIVMTQSPSFLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQRPGQSPKLLIYWSTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAI YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 286)
39B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 255)
40D2	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 257)
40G5	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLTWYQQKPGQSPKLLIYWASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 292)
79B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 259)
95A2	DIVMTQSPSSLAVSAGEMVTLHCKSSQSLLNIRTRKNYLAWYLQKPGQSPRLLIYWASTRASGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQPEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLEIK (N.º de ID de Sec.: 261)
118G9	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPERFTGSGSGTDFTLTISVQTEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTRLEIK (N.º de ID de Sec.: 263)

Figura 5B

14C7	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKASGFSFTNYYIHWMKQRPQGQLEWIGWIYPGSDNTKFNDKFKGKATLTADTSSTTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDITNYYFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 246)
127B3	QVQLQQSGSELVRPGASLKLCKASGYTFTSYWMHWVRQRPQGQLEWIGNFYPGDLTVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 248)
18F12	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTNYYMHWWKQRPQGQLEWIGWISPGSGSIKYNEKFKGKATLTADTSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSLYFFDFWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 250)
27H5-1	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYSFINYYTHWVKQRPQGQLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 252)
38E4	QVQLQQSGPELVKPGASVTISCTASGFTFTSYIHWVRQRPQGQLEWIGWIYPENDNTKYNEKFKDKATLTADTSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 285)
39B7	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYNFINYYTHWVKQRPQGQLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 254)
40D2	QVQLQQSGPELVKPGASLKLCKASGYSFANYTHWVRQRPQGQLEWIGWLYPGNGDTRYNEKFKDKATLTADTSNTASMQLNSL TSEDSAVYYCTRDSYGNYYFFDYWGQGTTLIVSS (N.º de ID de Sec.: 256)
40G5	QVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKASGYTFTNYYIHWVRQRPQGQLEWIGWIYPGDVSTKYNEKFKGKTTLTADKSSSTAYMLLSGL TSEDSAIYFCARDGYSFYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 291)
79B7	QVQLQQSGSELVRPGASLKLCKASGYTFTSYWMHWVRQRPQGQLEWIGNSYPGDLNVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 258)
95A2	QVQLQQSGPEMVKPGASVTISCKTSGFTFTSYIHWMMQRPQGQLEWIGWLYPGDVSTRYNEKFRDKATLTADKSSTTAYLYLSSL TSEDSAVYFCARDSSASYFFDFWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 260)
118G9	QVQLQQPGSELVRPGASVTLSCTASGYSFTSYWMHWVKQRPQGQLEWVGNIPGGEIINYAEKFKTKGTLTVDISSTAYMHLSSL TSDDSAVYYCTRDTTGNYYFFDYWGQGTTLTVSS (N.º de ID de Sec.: 262)

Figura **6A**

21A9 DIQMTQSPSSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLVWYQQKLGQPPKLLIYRASTR
 ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSPWTFGQGTKVEIK (N.º de ID de Sec.: 235)

 DMTQTPSSKSVPVGDTVINCQASETVYSNNYLAWFQQKPGQPPKRLIYGVSTLD SGVP
 PRFSGSGSGTQFTLTISDVVCDDAATYYCAGYKTSSSYAIAFGGGTELEIL
 (N.º de ID de Sec.: 265)

Conl7

Figura 6B

21A9 EVQLVESGGGVVQPGGSLKLSCAASGFTFSGSAMHWVRQASEKGLEWVGRIRSRANSYA
 TAYAASVKDRFTISRDN SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCIRD TMVRGIDYWGQGT LVT VSS (N.º de ID de
 Sec.: 234)

Con I7 QSVKESEGGLFKPTDTLTLCTVSGCSLSSCAISWVRQAPGKGLEWIGFMSVTGSAYYAN
 WAKSRSTITRNTNENTVTLKMTRLTAADTAIYFCARVGIGSGLNIWGQGT LVT VSS (N.º de ID de Sec.:
 264)

Cadena liviana

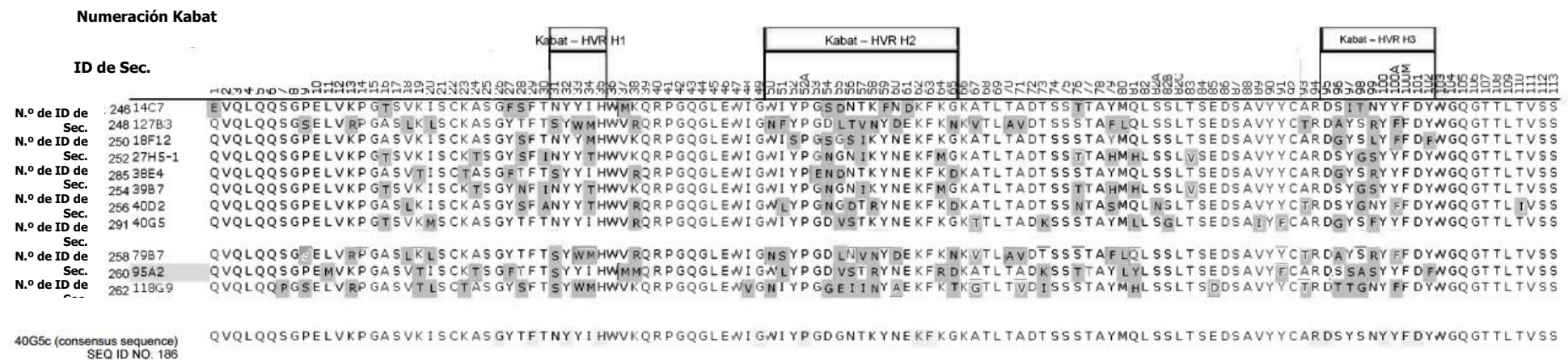
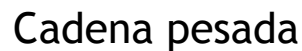


Figura 8A

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo de ratón alineado con K4H1

Numeración Kabat		HVR L1																																									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	a	b	c	d	e	f	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	K4H1	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	V	L	Y	S	S	N	N	K	N	Y	L	A	W	Y
	13A3 (xCD3)	D	I	V	L	T	Q	S	P	S	S	L	A	V	S	A	G	E	K	V	T	M	S	C	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	R	T	R	K	N	Y	L	A	W	Y
	hu13A3 (xCD3)	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	R	T	R	K	N	Y	L	A	W	Y

Numeración Kabat		HVR L2																																						
		37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
	K4H1	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F
	13A3 (xCD3)	Q	Q	K	P	G	Q	S	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	T	G	S	G	S	G	T	D	F
	hu13A3 (xCD3)	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F

Numeración Kabat		HVR L3																																								
		72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107					
	K4H1	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	Y	S	T	P	.	.	.	.	.	F	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K
	13A3 (xCD3)	T	L	T	I	S	S	V	Q	A	E	D	L	A	V	Y	Y	C	K	Q	S	Y	I	L	.	.	.	.	.	R	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	
	hu13A3 (xCD3)	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	K	Q	S	Y	I	L	.	.	.	.	.	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	

SEQ ID NO: 227

SEQ ID NO: 223

SEQ ID NO: 227
SEQ ID NO: 223

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con K4H1

Numeración Kabat			HVR H1																																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44		
K4H1	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q	G
13A3 (xCD3)	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	V	K	P	G	A	S	V	R	I	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	M	K	Q	R	P	G	Q	G
hu13A3 (xCD3)	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q	G

Numeración Kabat			HVR H2																																											
	45	46	47	48	49	50	51	52	a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c	83	84		
K4H1	L	E	W	I	G	W	I	N	P	.	.	G	S	G	N	T	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	R	D	T	S	T	S	T	A	Y	L	E	L	S	S	L	R	S
13A3 (xCD3)	L	E	W	I	G	W	I	Y	P	.	.	G	N	V	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	N	S	S	S	T	A	N	M	Q	L	S	S	L	T	S
hu13A3 (xCD3)	L	E	W	I	G	W	I	Y	P	.	.	G	N	V	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	R	V	T	I	T	R	D	T	S	T	S	T	A	Y	L	E	L	S	S	L	R	S

Numeración Kabat			HVR H3																																						
	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113												
K4H1	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
13A3 (xCD3)	E	D	S	A	V	Y	F	C	A	R	N	H	D	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	S
hu13A3 (xCD3)	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	N	H	D	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

SEQ ID NO: 226

SEQ ID NO: 222

SEQ ID NO: 226
SEQ ID NO: 222

Figura 8B

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo de ratón alineado con K4H4

Numeración Kabat

Numeración Kabat	HVR L1																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	a	b	c	d	e	f	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
K4H4	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	V	L	Y	S	S	N	K	N	Y	L	A	W	Y	
30A1 (xCD3)	N	I	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	A	V	S	A	G	E	K	V	T	M	S	C	K	S	S	Q	S	L	L	S	G	R	T	R	K	N	Y	L	A	W	Y
hu30A1 (xCD3)	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	L	L	S	G	R	T	R	K	N	Y	L	A	W	Y

Numeración Kabat

Numeración Kabat	HVR L2																																						
	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
K4H4	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F
30A1 (xCD3)	Q	Q	K	P	G	Q	S	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	T	G	S	G	S	G	T	D	F
hu30A1 (xCD3)	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F

Numeración Kabat

Numeración Kabat	HVR L3																																								
	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107					
K4H4	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	Y	S	T	P	.	.	.	.	.	F	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K
30A1 (xCD3)	T	L	T	I	S	S	V	Q	A	E	D	L	A	V	Y	Y	C	K	Q	S	Y	Y	L	.	.	.	.	.	L	T	F	G	A	G	T	K	L	E	L	K	
hu30A1 (xCD3)	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	K	Q	S	Y	Y	L	.	.	.	.	.	L	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	

SEQ ID NO: 231

SEQ ID NO: 229

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con K4H4

Numeración Kabat

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	a	b	36	37	38	39	40	41	42	43	44
K4H4	E	V	Q	L	V	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	S	G	G	S	I	S	S	G	G	Y	Y	W	S	W	I	R	Q	P	P	G	K	G
30A1 (xCD3)	Q	V	Q	L	K	E	S	G	P	G	L	V	A	P	S	Q	S	L	S	I	T	C	T	V	S	G	F	S	L	T	N	Y	A	I	H	.	.	W	V	R	Q	P	P	G	K	G
hu30A1 (xCD3)	E	V	Q	L	V	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	S	G	F	S	L	T	N	Y	A	I	H	.	.	W	I	R	Q	P	P	G	K	G

Numeración Kabat

Numeración Kabat	HVR H2																																												
	15	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c	83	84		
K4H4	L	E	W	I	G	Y	I	Y	.	.	Y	S	G	S	T	Y	N	P	S	L	K	S	R	V	T	I	S	V	D	T	S	K	N	Q	F	S	L	K	L	S	S	V	T	A	
30A1 (xCD3)	L	D	W	L	G	V	I	W	.	.	A	G	G	N	T	K	Y	N	S	A	L	M	S	R	L	S	F	S	K	D	N	S	K	S	Q	V	F	L	E	I	N	S	L	Q	T
hu30A1 (xCD3)	L	E	W	I	G	V	I	W	.	.	A	G	G	N	T	K	Y	N	S	A	L	M	S	R	V	T	I	S	V	D	T	S	K	N	Q	F	S	L	K	L	S	S	V	T	A

Numeración Kabat

Numeración Kabat										HVR H3																								
	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B		C	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	
K4H4	A	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
30A1 (xCD3)	D	D	T	A	M	Y	Y	C	A	R	E	D	S	S	G	Y	V	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hu30A1 (xCD3)	A	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	D	S	S	G	Y	V	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

SEQ ID NO: 230

SEQ ID NO: 228

SEQ ID NO: 230

SEQ ID NO: 228

Cadena liviana, Lambda: Anticuerpo de ratón alineado con línea germinal humana

HVR L1																																										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	a	b	c	28	29	30	31	32	33	34	35	36					
IGLV7-46*01	Q	A	V	V	T	Q	E	P	S		L	T	V	S	P	G	G	T	V	T	L	T	C	G	S	S	T	G	A	V				T	S	G	H	Y	P	Y	W	F
41D9a(xCD3)	Q	A	V	V	T	Q	E	S	A		L	T	T	S	P	G	G	T	V	I	L	T	C	R	S	S	T	G	A	V				T	T	S	N	Y	A	N	W	V
hu41D9a(xCD3)	Q	A	V	V	T	Q	E	P	S		L	T	V	S	P	G	G	T	V	T	L	T	C	R	S	S	T	G	A	V				T	T	S	N	Y	A	N	W	F

HVR L2																55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71													
IGLV7-46*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	T	L	I	Y	D	T	S	N	K									H	S	W	T	P	A	R	F	S	G	S	L			L	G	G	K	A
41D9a(xCD3)	Q	E	K	P	D	H	L	F	T	G	L	I	G	G	T	S	N	R									A	P	G	V	P	V	R	F	S	G	S	L			I	G	D	K	A
hu41D9a(xCD3)	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	T	L	I	Y	G	T	S	N	R									A	P	W	T	P	A	R	F	S	G	S	L			L	G	G	K	A

HVR L3																96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107																	
IGLV7-46*01	A	L	T	L	S	G	A	Q	P	E	D	E	A	E	Y	Y	C	L	L	S	Y	S	G	A	R							Y	V	F	G	T	G	T	K	V	T	V	L	IGLJ1
41D9a(xCD3)	A	L	T	I	T	G	A	Q	T	E	D	D	A	M	Y	F	C	A	L	W	Y	S	T	H							F	V	F	G	G	T	K	V	T	V	K	SEQ ID NO: 221		
hu41D9a(xCD3)	A	L	T	L	S	G	A	Q	P	E	D	E	A	E	Y	F	C	A	L	W	Y	S	T	H							F	V	F	G	T	G	T	K	V	T	V	L	SEQ ID NO: 219	

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con línea germinal humana

Sección 1: HVR H1

Sección 2: HVR H2

Sección 3: HVR H3

Figura 8D

Cadena liviana, Lambda: Anticuerpo de ratón alineado con línea germinal humana

Numeración Kabat			HVR L1																																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	a	b	c	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
IGLV7-46*01	Q	A	V	V	T	Q	E	P	S	.	L	T	V	S	P	G	G	T	V	T	L	T	C	G	S	S	T	G	A	V	.	.	.	T	S	G	H	Y	P	Y	W	F
muSP34	Q	A	V	V	T	Q	E	S	A	.	L	T	T	S	P	G	E	T	V	T	L	T	C	R	S	S	T	G	A	V	.	.	.	T	T	S	N	Y	A	N	W	V
humuSP34	E	A	V	V	T	Q	E	P	S	.	L	T	V	S	P	G	G	T	V	T	L	T	C	R	S	S	T	G	A	V	.	.	.	T	T	S	N	Y	A	N	W	F

Numeración Kabat			HVR L2																																						
	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71						
IGLV7-46*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	T	L	I	Y	D	T	S	N	K	.	.	.	.	H	S	W	T	P	A	R	F	S	G	S	L	.	.	L	G	G	K	A
muSP34	Q	E	K	P	D	H	L	F	T	G	L	I	G	G	T	N	K	R	.	.	.	.	A	P	G	V	P	A	R	F	S	G	S	L	.	.	I	G	.	K	A
humuSP34	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	T	L	I	Y	G	T	N	K	R	.	.	.	.	A	P	W	T	P	A	R	F	S	G	S	L	.	.	L	G	G	K	A

Numeración Kabat			HVR L3																																							
	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	a	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107					
IGLV7-46*01	A	L	T	L	S	G	A	Q	P	E	D	E	A	E	Y	Y	C	L	L	S	Y	S	G	A	R	.	.	.	.	V	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	IGLJ2/3*01
muSP34	A	L	T	I	T	G	A	Q	T	E	D	E	A	I	Y	F	C	A	L	W	Y	S	N	L	.	.	.	.	W	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	SEQ ID NO: 217	
humuSP34	A	L	T	L	S	G	A	Q	P	E	D	E	A	E	Y	Y	C	A	L	W	Y	S	N	L	.	.	.	.	W	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	SEQ ID NO: 642	

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con línea germinal humana

Numeración Kabat

	r	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44		
Consensus H3		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	S	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	G
muSP34		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	N	T	Y	A	M	N	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	G
humuSP34		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	N	T	Y	A	M	N	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	G

Numeración Kabat

	45	46	47	48	49	50	51	52	a	b	c	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	a	b	c	83	84
Consensus H3	L	E	W	V	G	A	I	S	S	.	.	S	G	S	T	T	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A
muSP34	L	E	W	V	A	R	I	R	S	K	Y	N	N	Y	A	T	Y	A	D	S	V	K	D	R	F	T	I	S	R	D	D	S	Q	S	I	L	Y	L	Q	M	N	N	L	K	T
humuSP34	L	E	W	V	G	R	I	R	S	K	Y	N	N	Y	A	T	Y	A	D	S	V	K	D	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A

Numeración Kabat

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113				
Consensus H3	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ4	
muSP34	E	D	T	A	M	Y	Y	C	V	R	H	G	N	F	G	N	S	Y	V	S	W	.	.	.	F	A	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	SEQ ID NO: 216
humuSP34	E	D	T	A	V	Y	Y	C	V	R	H	G	N	F	G	N	S	Y	V	S	W	.	.	.	F	A	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	SEQ ID NO: 641

—

Enumeración Kabat

Numeración Kabat

Numeración Kabat

Cadena pesada: Anticuerpo humanizado alineado con K4H1

Cadena pesada: Anticuerpo humanizado alineado con K4H1

Numeración Kabat

Numeración Kabat

Numeración Kabat

Numeración Kabat		HVR H3																												
		85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111
K4M1	E D T A V Y Y C	A R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F D Y	W G Q G T L V T V S S										
38E4	E D T A V Y Y C	A R	D G Y S R Y Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F D Y	W G Q G T L V T V S S										
hu38E4	E D T A V Y Y C	A R	D G Y S R Y Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F D Y	W G Q G T L V T V S S										

SEQ ID NO: 287

SEQ ID NO: 288

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo de ratón alineado con K4H1

K4H1	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	S	T	P	F	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K
40G5 (xCD3e)	T	L	T	I	S	S	V	Q	A	E	D	L	A	V	Y	Y	C	T	Q	S	Y	T	L	R	T	F	G	G	T	K	L	E	I	K	
hu40G5 (xCD3e)	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	T	Q	S	Y	T	L	R	T	F	G	G	T	K	V	E	I	K	

Cadena pesada: Anticuerpo de ratón alineado con K4H1

	K4H1	40G5 (xCD3e)	hu40G5 (xCD3e)
1	E D T A V Y Y C A R	E D S A I Y F C A R	E D T A V Y Y C A R
2	D G Y S F Y Y	D G Y S F Y Y	D G Y S F Y Y
3	F D Y	F D Y	F D Y
4	W G Q G T L V T V S S	W G Q G T T L T V S S	W G Q G T L V T V S S

SEQ ID NO: 291
SEQ ID NO: 639

Figura 9A

Murino 13A3 = 0.7 nM

Variantes humanizadas de 13A3:

Cadena pesada

Injerto VHL

Injerto K4

1.5 nM

Injerto K4 + S43A

1.8 nM

Injerto VHL

+ R71A

1.0 nM

1.4 nM

Injerto VHL + V37M + V67A + R71A + T73N

0.8 nM

ND

Injerto VHL + V37M + V67A + R71A + T73N + Y91F

1.2 nM

1.4 nM

Figura 9B

murino 30A1= 0.4 nM

Variantes humanizadas de 30A1:

Cadena pesada	Injerto K4	Injerto K4 + S43A
Injerto VH3	2.9nM	1.4 nM
Injerto VH3 + A24V	1.7 nM	1.7 nM
Injerto VH3 +R71K+L78V	1.8 nM	2.2 nM
Injerto VH3 + A24V +R71K+L78V	2.3 nM	1.5 nM
Injerto VH3 + A24V + V48L + F67L + I69F + R71K + L78V	2.4 nM	1.4 nM
Injerto VH4 +V71K+F78V	15.4 nM	5.7 nM
Injerto VH4 +137V +I48L+ V67L+ I69F + V71K + F78V	2.4 nM	1.7 nM

Figura 9C

murino 41D9 = 1.1 nM

Variantes humanizadas de 41D9:

Cadena pesada

Injerto VH7 + V2I + A78T +
Y91F

injerto $\Lambda 7$ + *F36V* + *Q38E* + *A43L* + *P44F*
+ *T46G* + *Y49G* + *G69D* + *Y87F*
ND

Figura 9D

murino SP34 = 7 nM

Variantes humanizadas de SP34:

Cadena liviana

injerto VH3

injerto VH3

injerto VH3

injerto VH3

+T93V

+ G49A
+T93V

+ N73D + T93V

/ G49A + N73D +
T93V

Injerto λ7 + Y49G		unión débil	
Injerto λ7 + F36V + T46G + Y49G	15.9 nM	3.5 nM	14.5 nM
Injerto λ7 + F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + T58V + Y87F	21 nM	3.1 nM	8 nM
Injerto λ2 + Y49G	sin unión		
Injerto λ2 + A43L+ P44F+ L46G + M47L+Y49G	unión débil	13 nM	47 nM

Figura 9E

murino 38E4 = 0.75 nM

Variantes humanizadas de

38E4:

Cadena pesada

Injerto VH1 + R71A

injerto K4 + P43S

0.5 nM

Figura 9F

Las RDC de Murino 40G5c se derivaron a partir de una secuencia de consenso

Variantes humanizadas de 40G5c:

<u>Cadena pesada</u>	<u>injerto K4</u>
Injerto VH1 + V67A + R71A	37 nM
Injerto VH1 + I69L+ R71A	36 nM
Injerto VH1 + V67A + I69L + R71A	24 nM

Figura 10

Variantes	hCD3ϵ¹⁻²⁷-Fc (nM)	huCD3$\epsilon\gamma$ (nM)	cyCD3$\epsilon\gamma$ (nM)	Commercial hCD3$\epsilon\gamma$
hu13A3.v2				1
hu30A1.v2				2
hu41D9a				ND
huSP34.v52	11	19	12	4
hu38E4.v1	1.0	0.5	0.7	
hu40G5c	13	12	14	

Figura 11

	Versión	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
38E4	v1	6.06E+06	0.0051	0.8
38E4	v2	2.29E+06	0.0036	1.6
38E4	v3	4.11E+06	0.0140	3.4
38E4	v4	3.25E+05	0.0034	10
40G5	c	1.20E+06	0.01764	16
38E4	v5	2.05E+06	0.0225	11
38E4	v6	5.11E+04	0.0017	34
38E4	v7	2.83E+05	0.0246	87
38E4	v8	1.12E+06	0.2018	180
38E4	v9	7.26E+04	0.0166	229

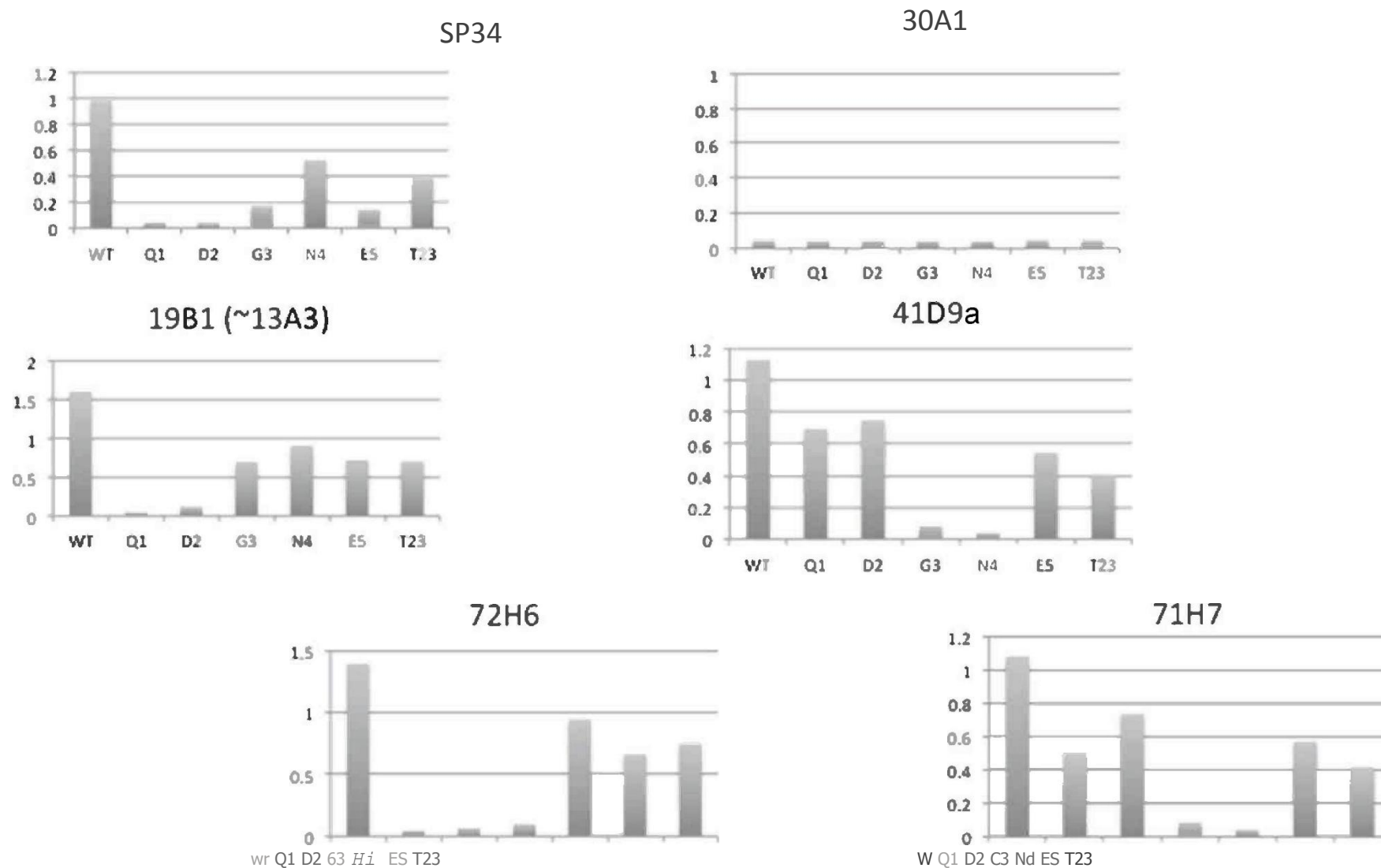
Figura 12A

Cinética del ciclo único					Cinética del ciclo completo			
Mutantes L3	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Prop. (Veces)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Prop. (Veces)
K89A	4.28E+05	1.02E-03	2.4	0.7				
Q90A					1.78E+05	4.22E-03	23.8	29.9
S91A	3.44E+05	1.35E-03	3.9	1.2				
F92A					1.46E+06	2.32E-02	15.9	20.0
I93A					3.08E+06	1.24E-02	4.0	5.1
L94A	2.83E+05	2.95E-04	1.0	0.3				
R96A			NB	NB				
T97A	2.96E+05	8.60E-04	2.9	0.9				
Mutantes H3	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Prop. (Veces)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Prop. (Veces)
R94A	5.55E+04	4.35E-03	78.4	23.3				
D95A	1.27E+05	3.09E-03	24.3	7.2				
D95T					51140	0.001749	34.2	43.0
D95S					1.12E+06	0.2018	179.5	225.8
G96A					1.86E+06	3.57E-03	1.9	2.4
Y97A			NB					
S98A	3.85E+05	1.47E-03	3.8	1.1				
R99A			NB					
Y100A					4.60E+04	1.91E-02	414.5	521.4
Y100aA					2.83E+05	2.46E-02	87.0	109.5
F100bA			NB					
D101A	1.42E+05	3.42E-03	24.1	7.2				
Y102A	3.22E+05	1.32E-03	4.1	1.2				
hu38E4.v1	3.20E+05	1.08E-03	3.4	1.0				
hu38E4.v1					5.44E+06	4.33E-03	0.8	1.0

Figura 12B

	89	90	91	92	93	94	96	97				
L3	K	Q	S	F	I	L	R	T				
			95	96	97	98	99	100	100a	100b	101	102
H3			D	G	Y	S	R	Y	Y	F	D	Y

Figura 13A



Anticuerpo unido al péptido; cada IgG a 3nM. IgG-HRP anti-ratón secundaria, OD @ 450nm

Figura 13B

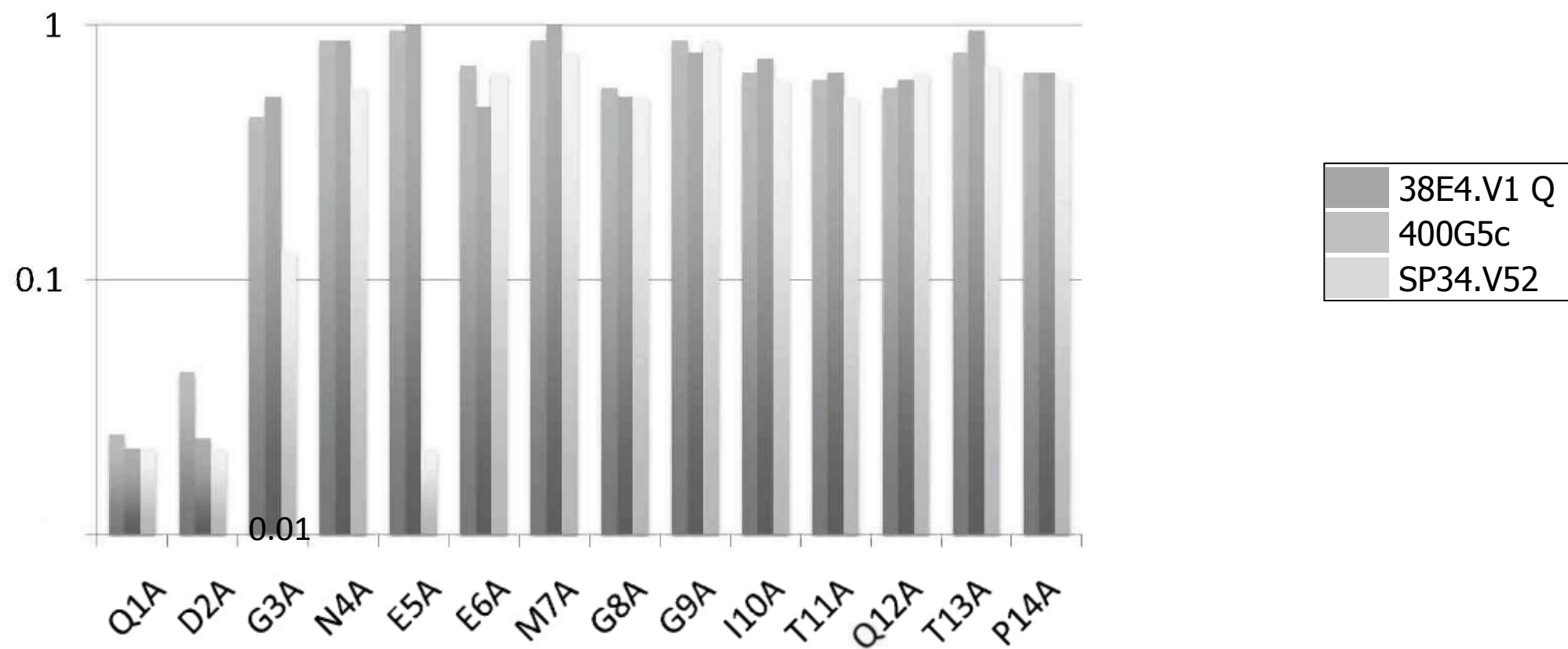


Figura 13C

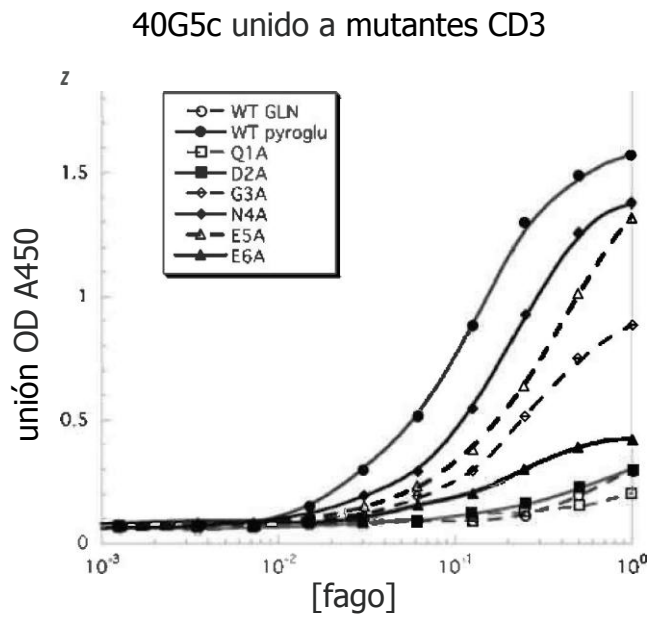
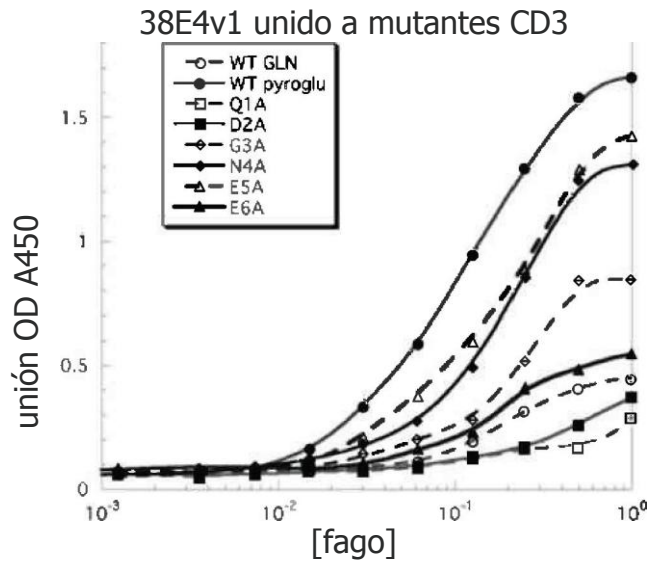
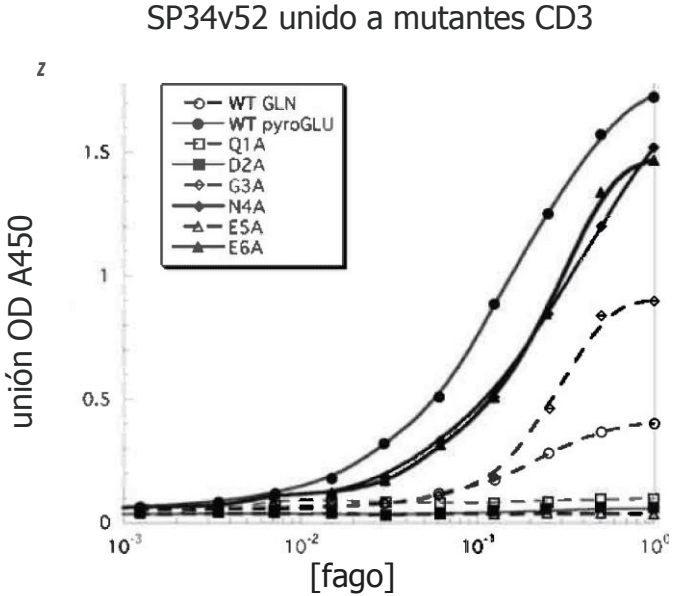


Figura 13D

SP34v52 Afinidad KD (nM)	
WT	12
Q1A	NB
D2A	NB
G3A	172
N4A	20
E5A	19000
E6A	17
M7A	17
G8A	27
G9A	25

38E4v1 Afinidad KD (nM)	
WT	3
Q1A	1000
D2A	1500
G3A	7
N4A	3
E5A	7
E6A	65
M7A	13
G8A	8
G9A	6

Figura 14A-14F

A Una secuencia de péptido 16mer: pyroGlu-D-G-N-E-E-M-G-G-I-T-Q-T-P-Y-K

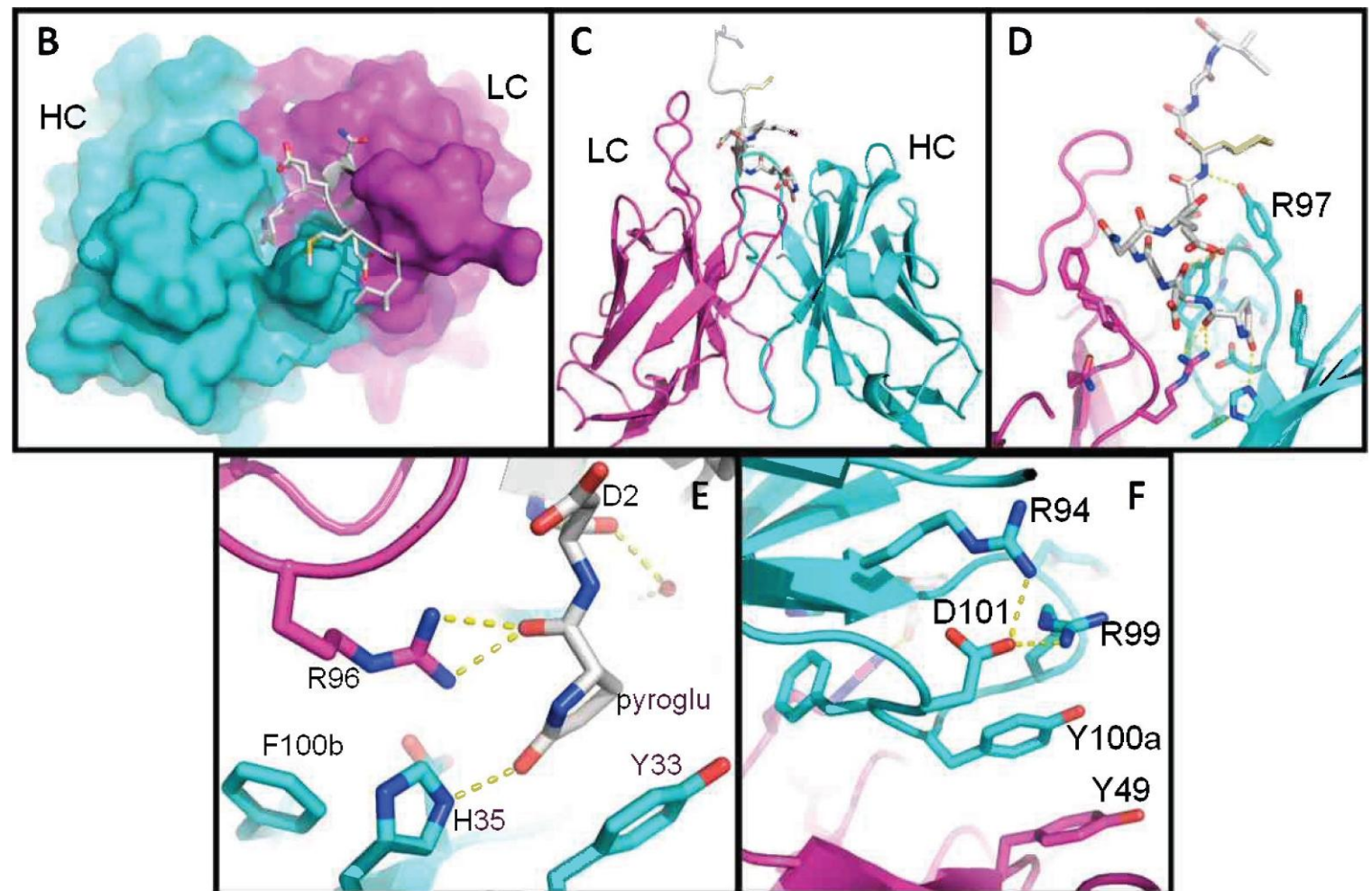
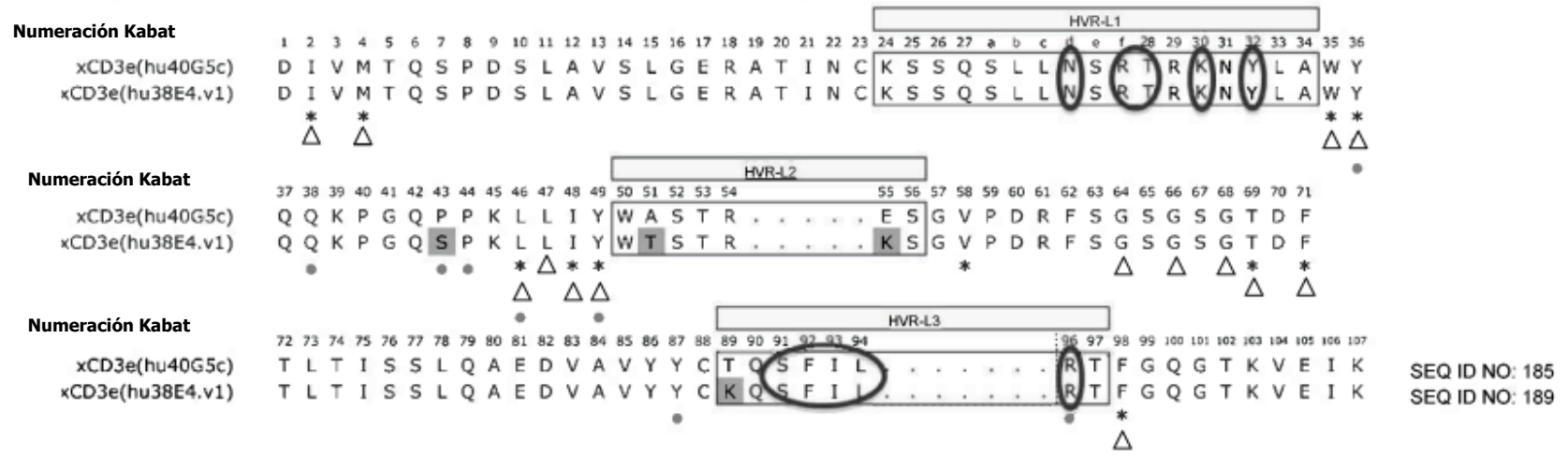
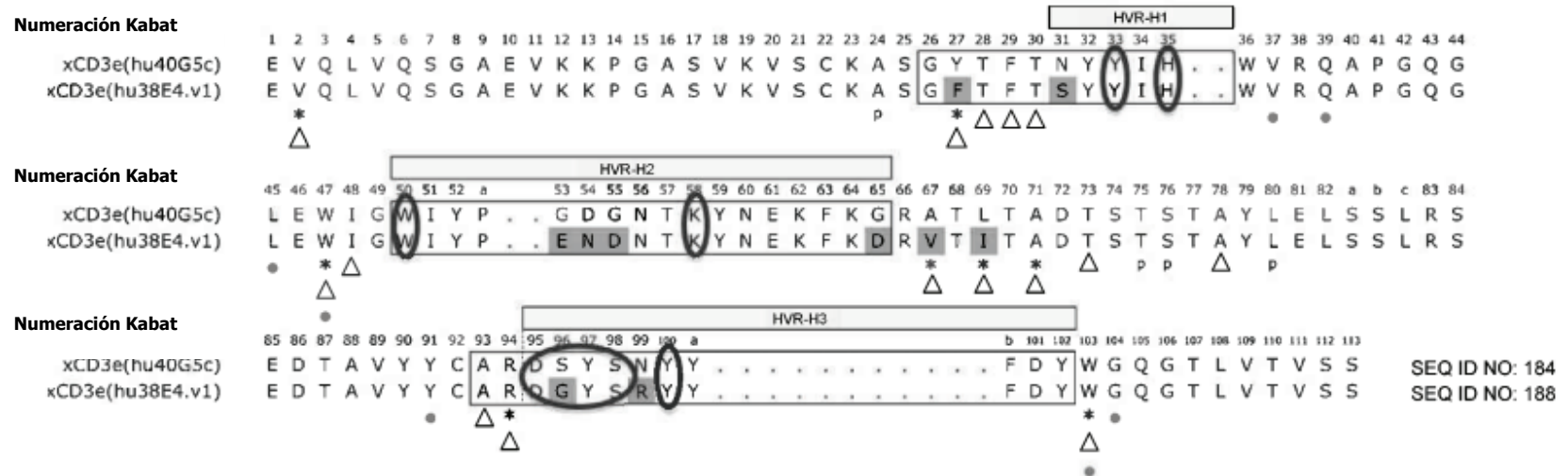


Figura 14G

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo humanizado alineado con Xcd3E(hu40G5C)

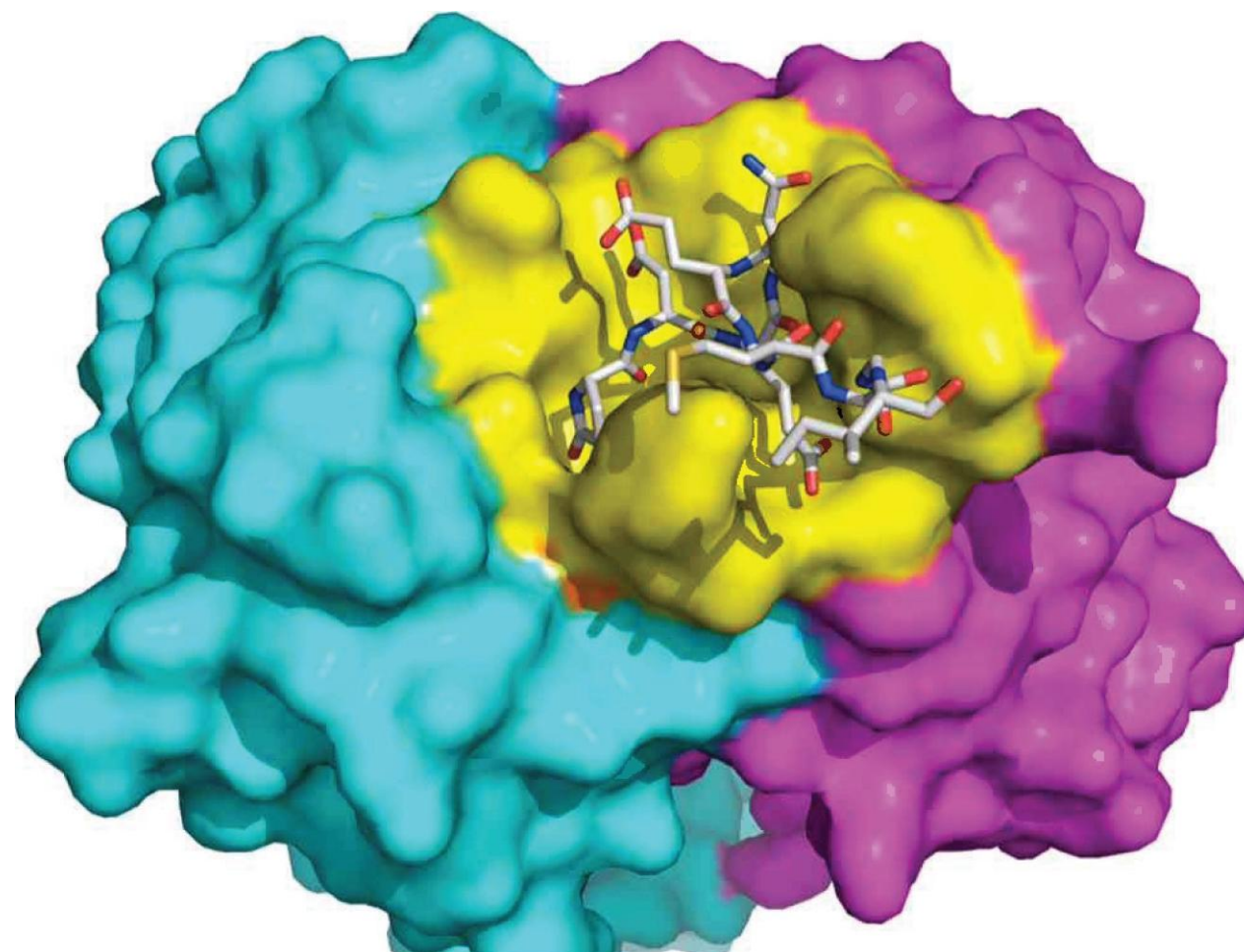


Cadena pesada: Anticuerpo humanizado alineado con Xcd3E(hu40G5C)

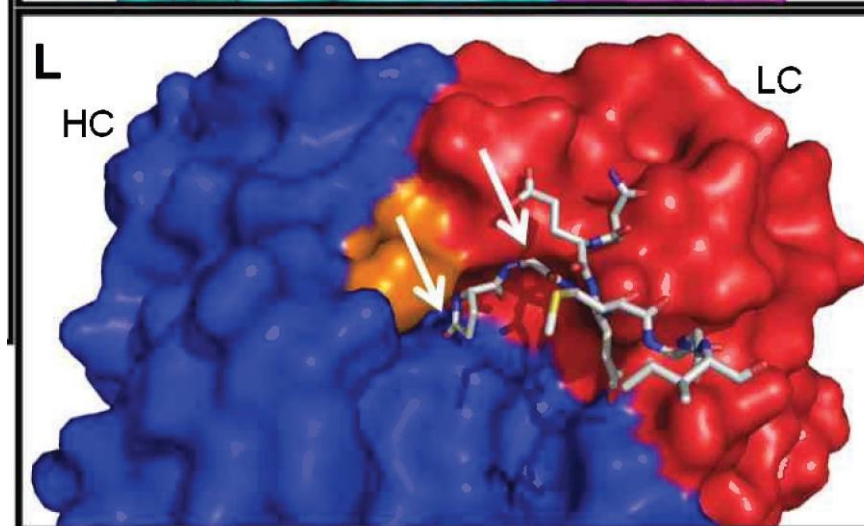
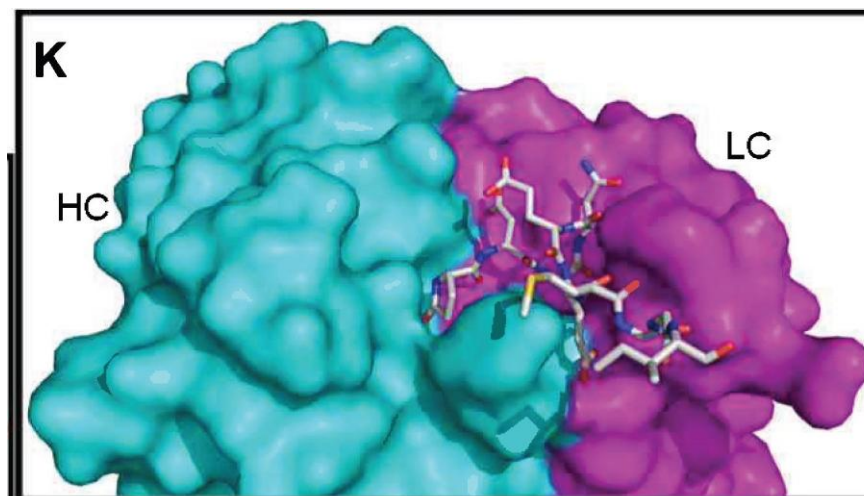
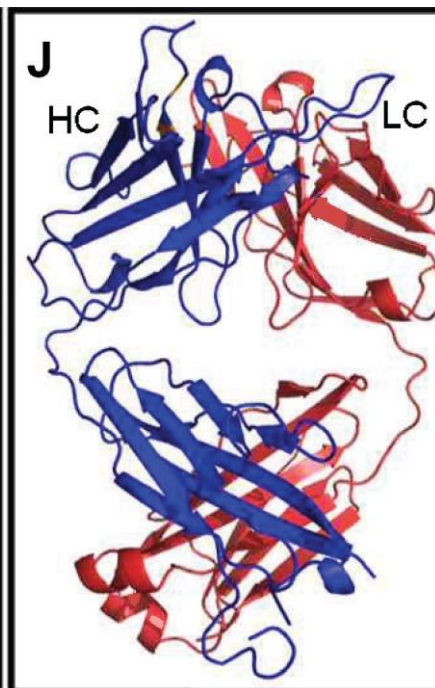
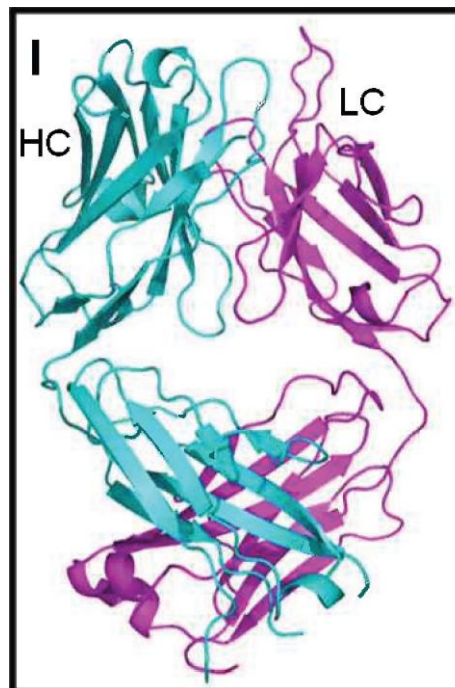


Δ Posiciones de Vernier; Foote and Winter JMB (1992) 224:487
* interacciones FW-CDR; Padian Mol. Immunol (1994) 31:169
• interacciones VH-VL; Padian Mol. Immunol (1994) 31:169

Figura 14H



Figuras 14I-14L



Figuras 14M-14N

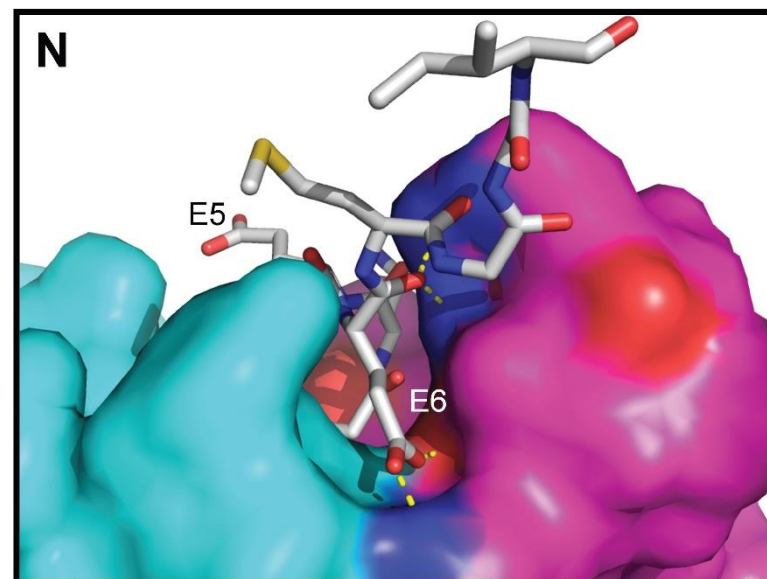
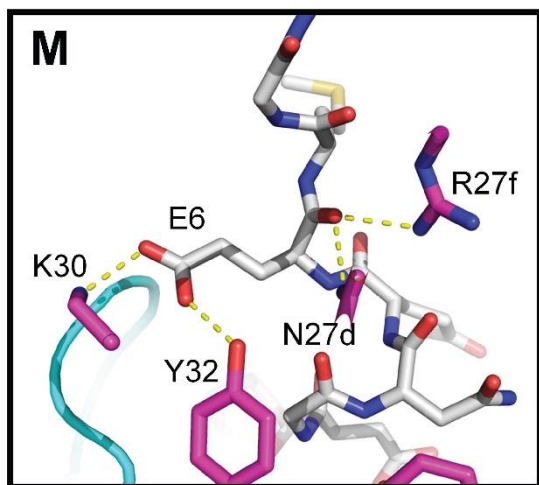


Figura 15

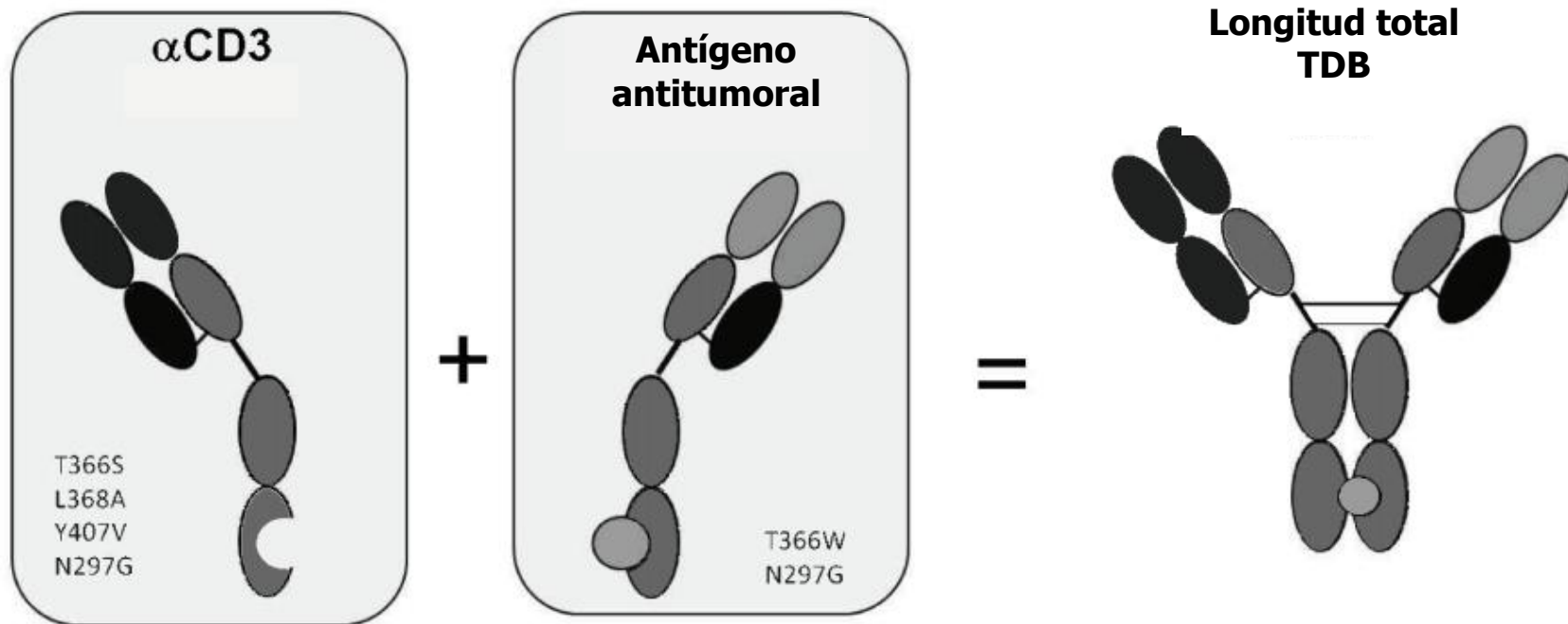


Figura 16

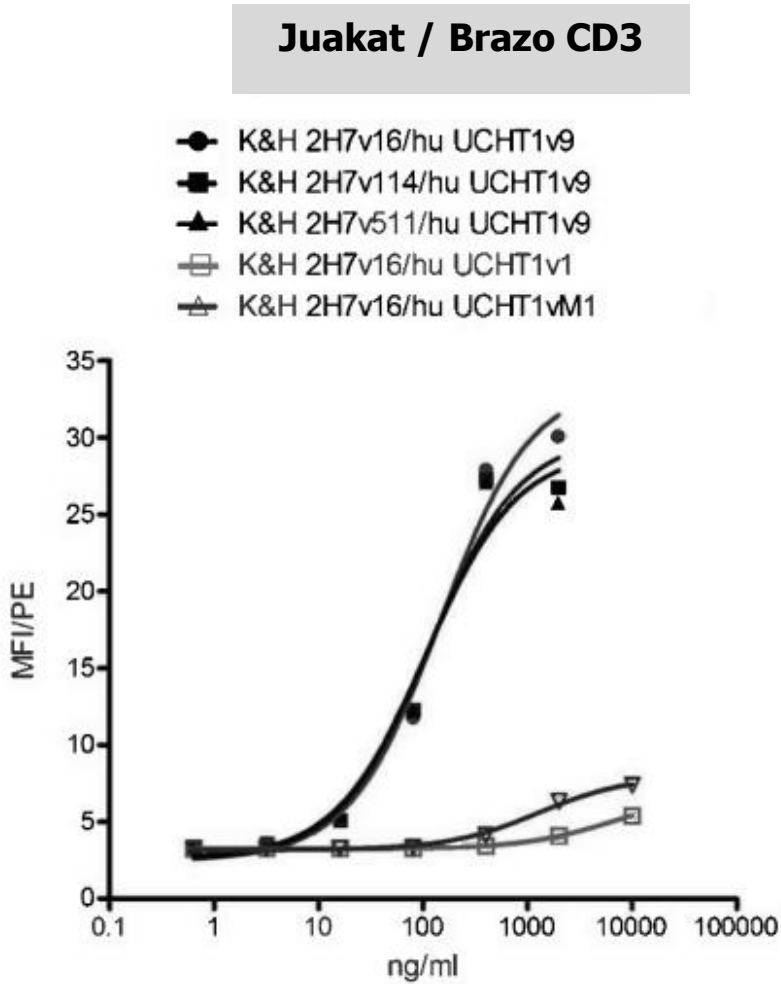
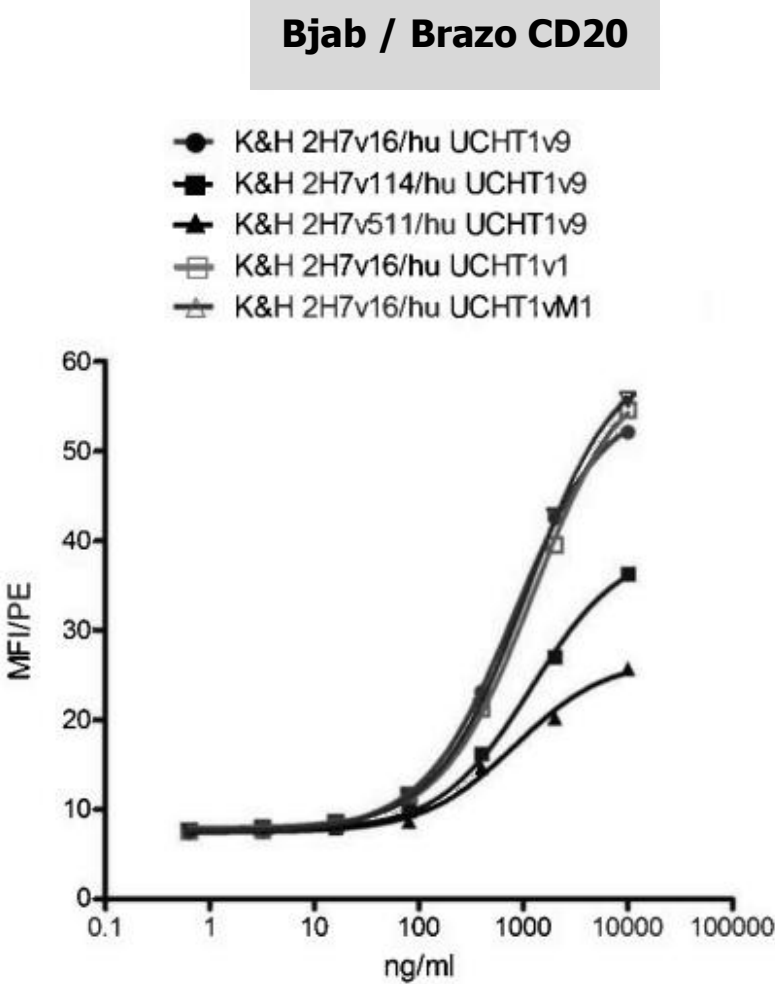


Figura 17

Afinidad de unión monovalente

Anticuerpo	anti-CD20/2H7			anti-CD3/UCHT1		
clon	vI6	vII4	v511	v9	vMI	vI
KD (nM)	54	44	53	4.2	318	NA

*unión Kd monovalente medida por Scatchard

Afinidad de unión bivalente

Anticuerpo	anti-CD20/2H7 w/UCHT1v9			anti-CD3/UCHT1 w/2H7vI6		
clon	v16	v114	v511	V1	vMI	v9
KD (nM)	46	4.5	2.3	300	40	3

*unión Kd monovalente medida por Scatchard

Figura 18

Unión de brazo CD3 con células Jurkat

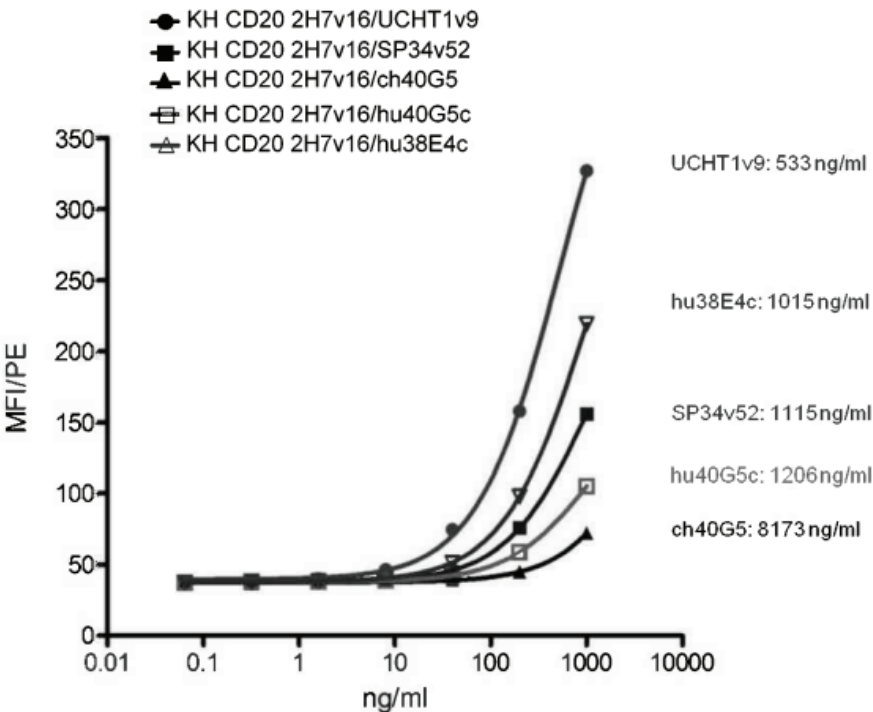


Figura 19

Unión de brazo CD3 con células Jurkat

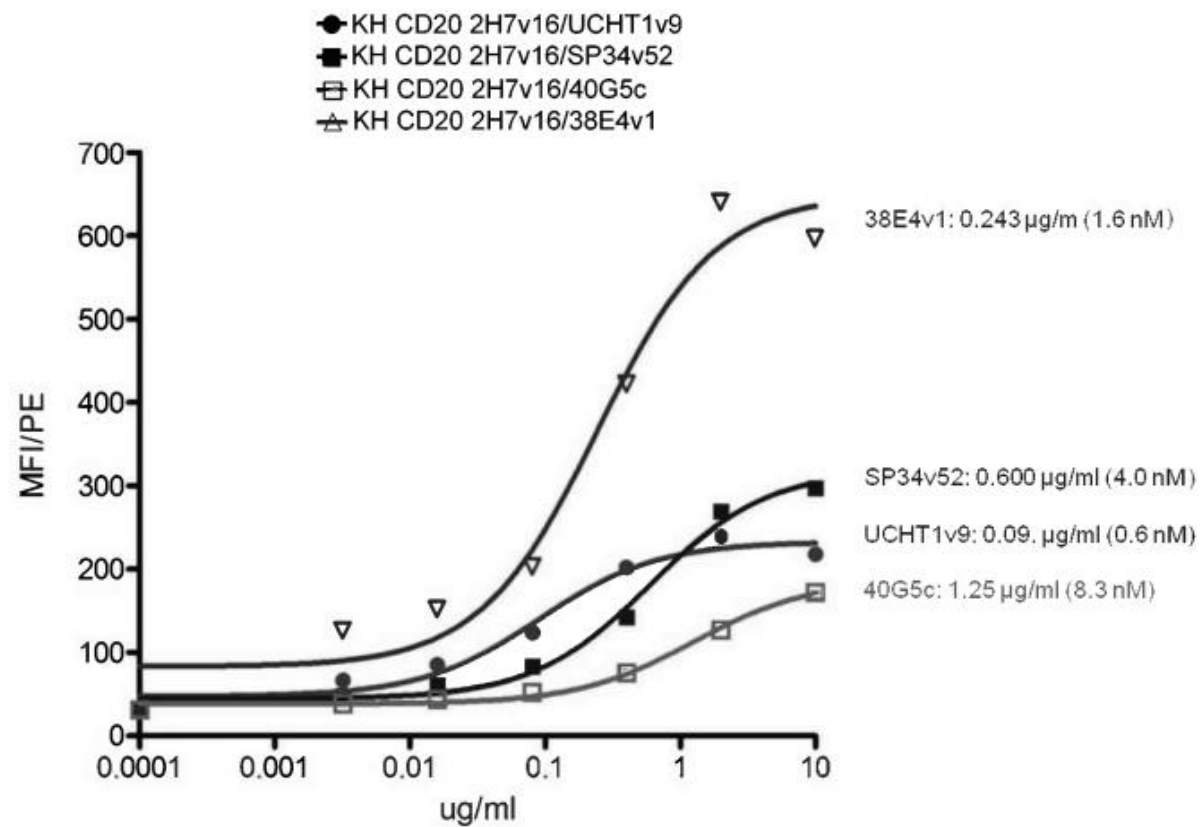


Figura 20

Unión de brazo CD20 con células Bjab

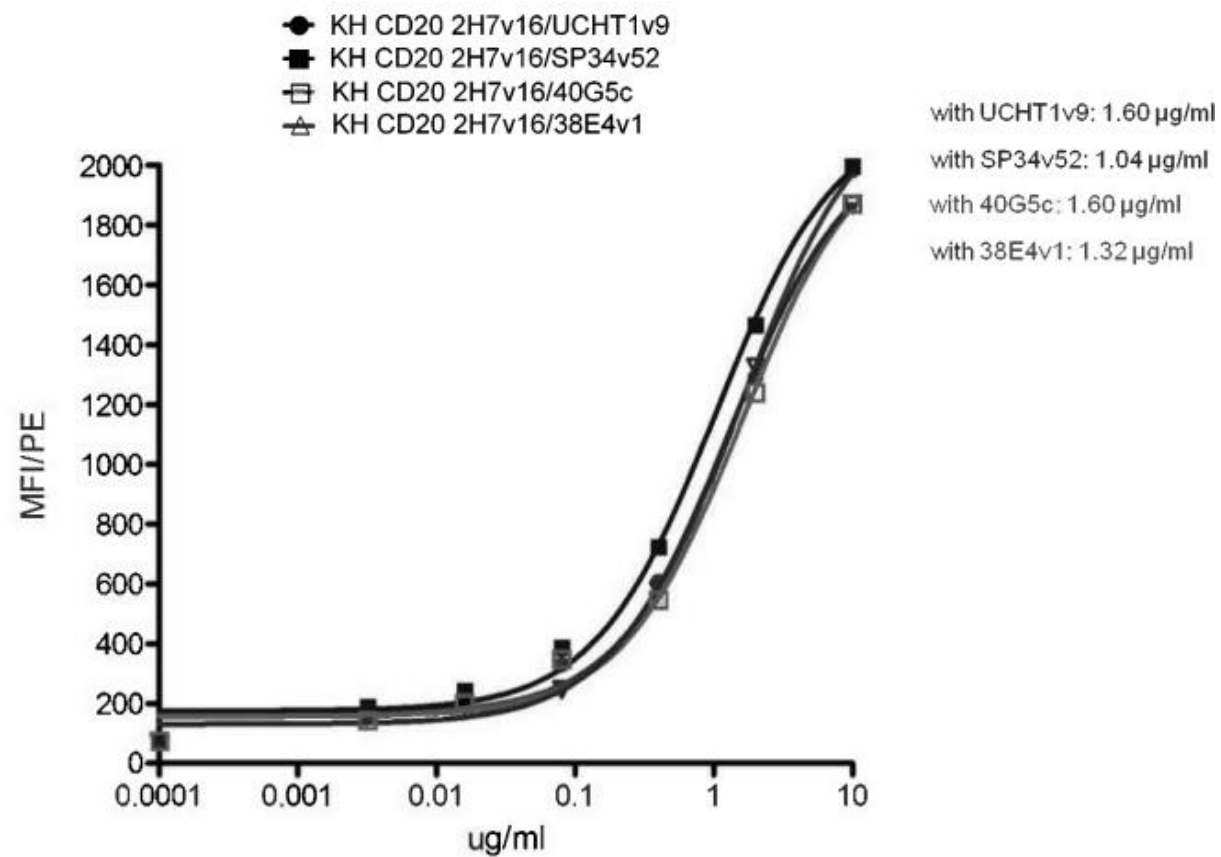
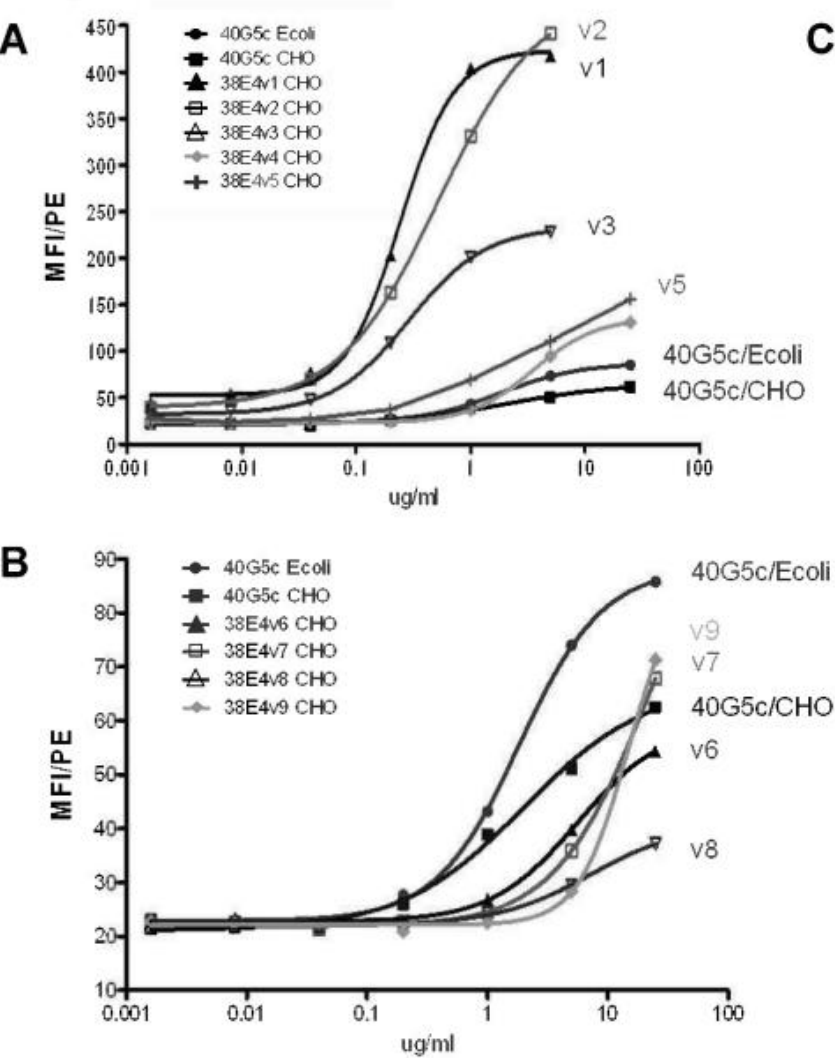


Figura 21A-21C



Brazo CD3	Fuente	EC50/ljg/ml
40G5c	E.coli	1.85 (~12nM)
40G5c	CHO	2.01 (~13nM)
38E4v1	CHO	0.24 (~1.6nM)
v2	CHO	0.52 (~3.4nM)
v3	CHO	0.29 (~1.9nM)
v4	CHO	3.51(~23nM)
v5	CHO	4.11 (~27nM)
v6	CHO	5.56 (~36nM)
v7	CHO	22.6 (~147nM)
v8	CHO	7.23 (~47nM)
v9	CHO	15.0 (~97nM)

*variante de N297G para todo el material de un CHO

Figura 22A-22B

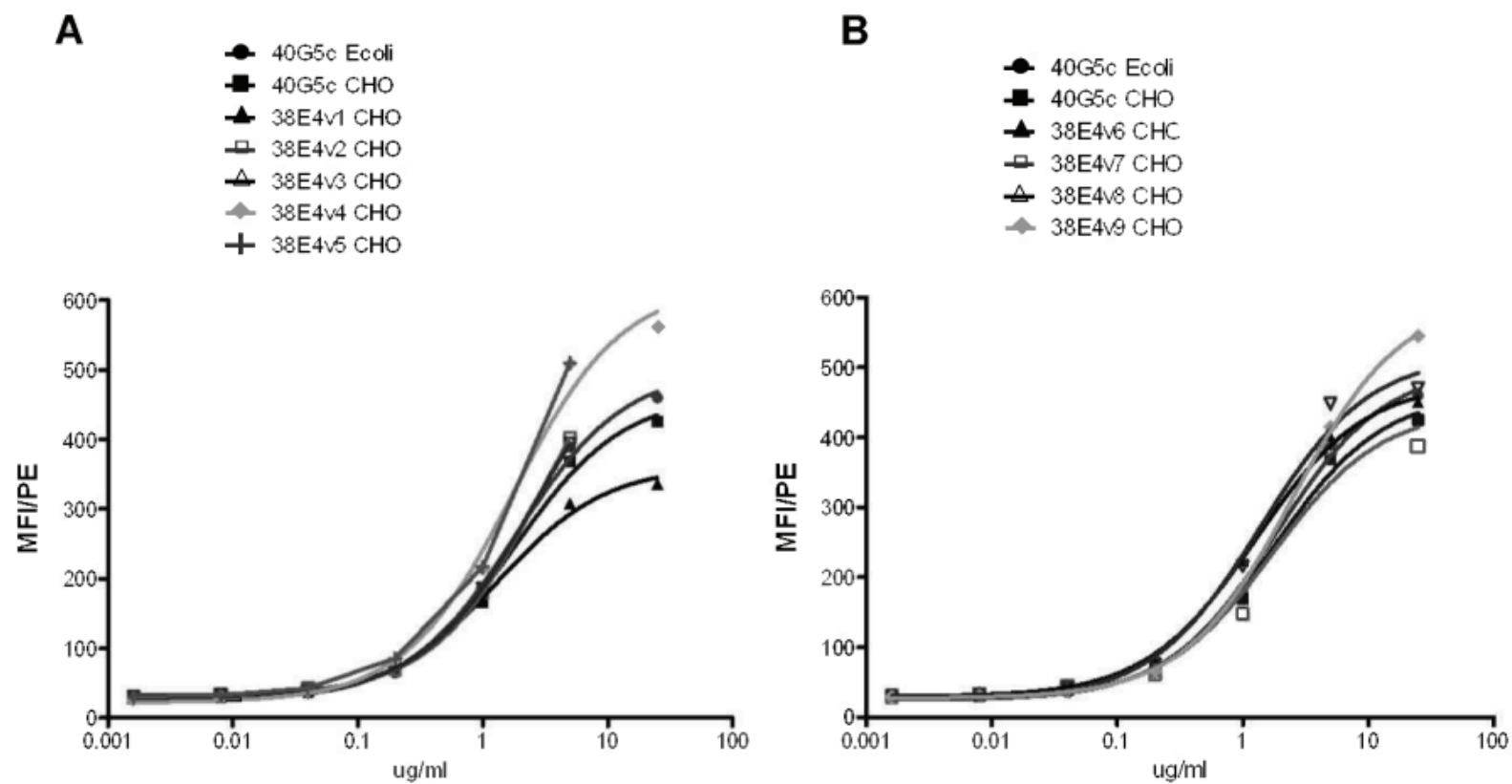


Figura 23

Unión de brazo CD3 con células

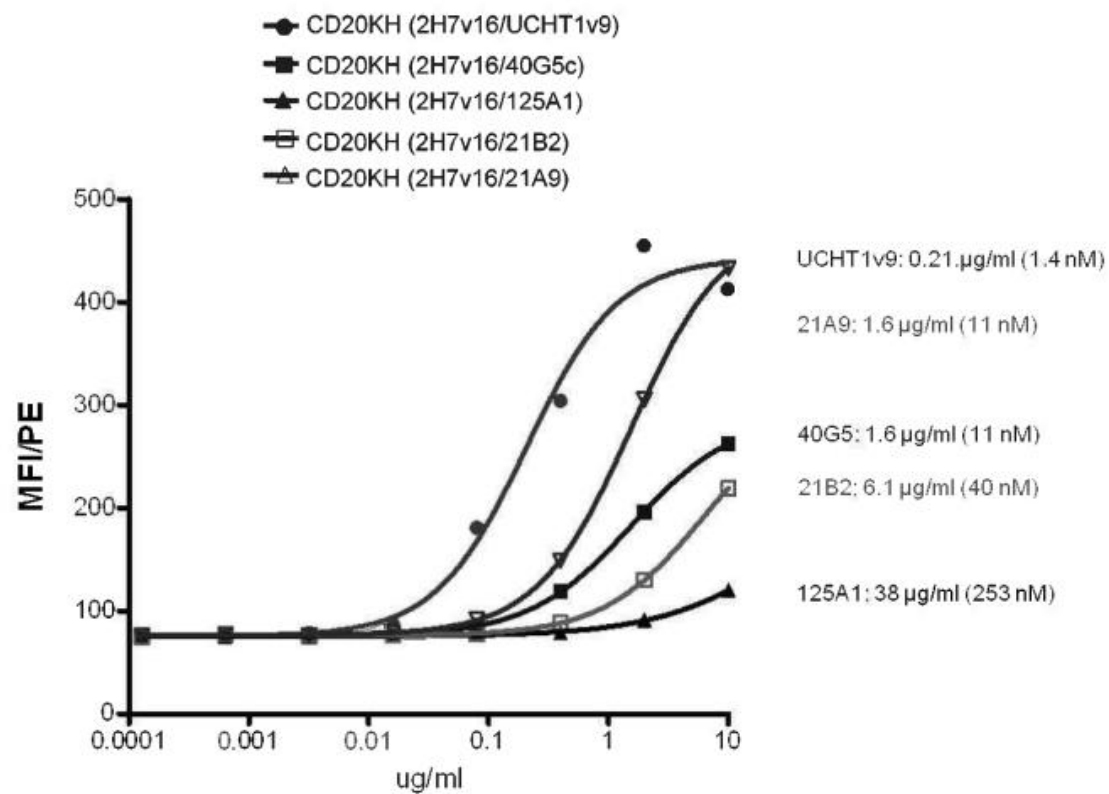


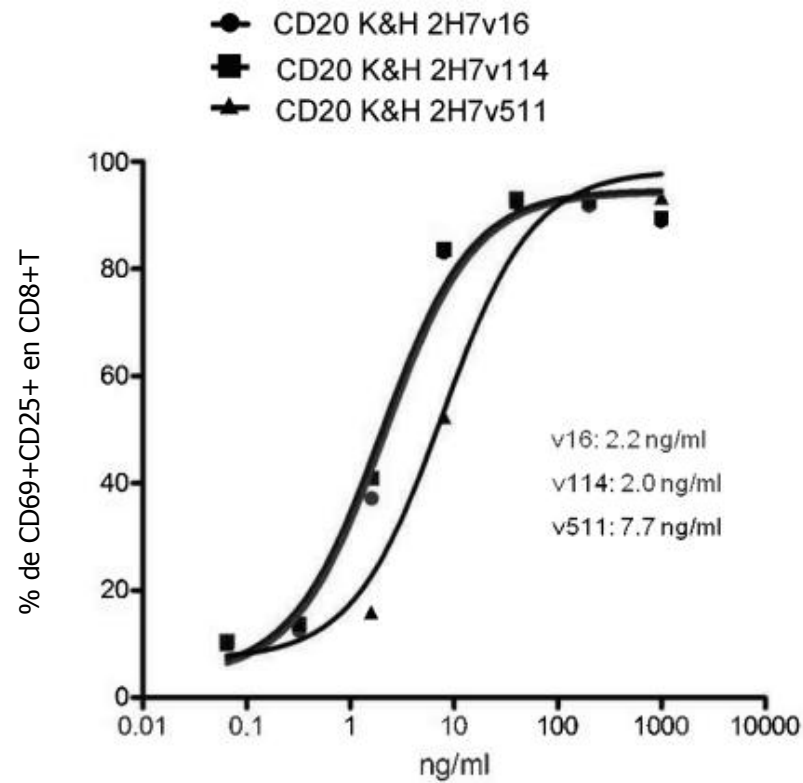
Figura 24

Número de muestra	TDBs				Fabs		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	KD (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
40G5c (E. coli)	3.58E+05	0.0256	7.15E-08	71.5	4.01E+05	0.02533	63.2
40G5c (CHO)	5.97E+05	0.03069	5.15E-08	51.5			
sp34.v52	6.09E+05	0.00535	8.78E-09	8.8			
38E4v1	4.03E+06	0.00515	1.28E-09	1.3	6.06E+06	0.005074	0.8
38E4v2	2.11E+06	0.00513	2.43E-09	2.4	2.29E+06	0.003586	1.6
38E4v3	4.98E+06	0.01599	3.21E-09	3.2	4.11E+06	0.014	3.4
38E4v4	7.21E+05	0.0984	1.37E-07	136.5	3.25E+05	0.003361	10.3
38E4v5	3.22E+06	0.05154	1.60E-08	16.0	2.05E+06	0.02246	11.0
38E4v6	2.34E+04	0.8784	3.76E-05	37600.0	51140	0.001749	34.2
38E4v7	1.14E+06	0.2897	2.54E-07	254.2	2.83E+05	0.02464	87.0
38E4v8	1.13E+04	0.04426	3.93E-06	3933.0	1.12E+06	0.2018	179.5
38E4v9	1.59E+04	1.018	6.42E-05	64210.0	72610	0.0166	228.6

Figura 25A-25B

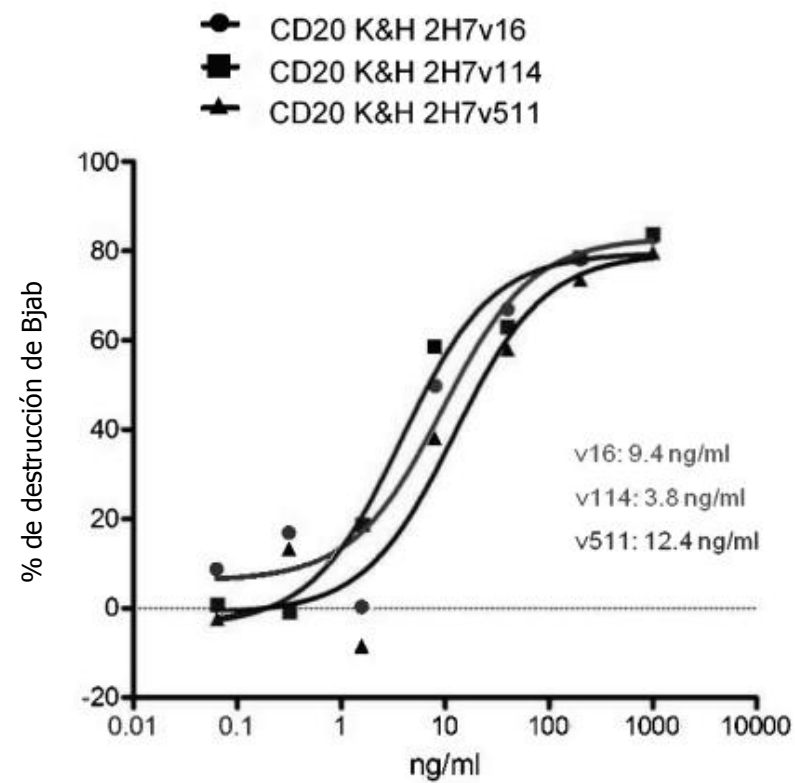
A

Activación de la
célula T



B

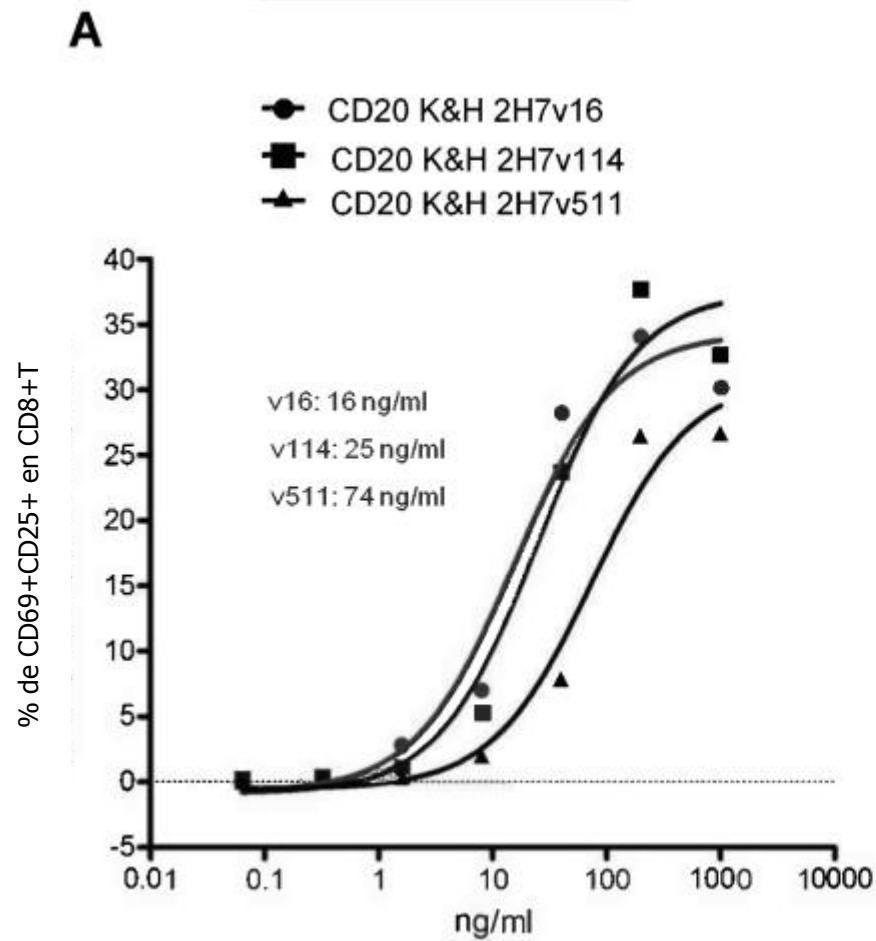
Ensayo de destrucción
de Bjab



20000 Bjab con 5* células hu CD8+T purificadas, dilución de anticuerpo 1:5 a partir de 1000ng/ml, 24 horas.

Figura 26A-26B

Activación de la célula T



Ensayo de destrucción de endo B

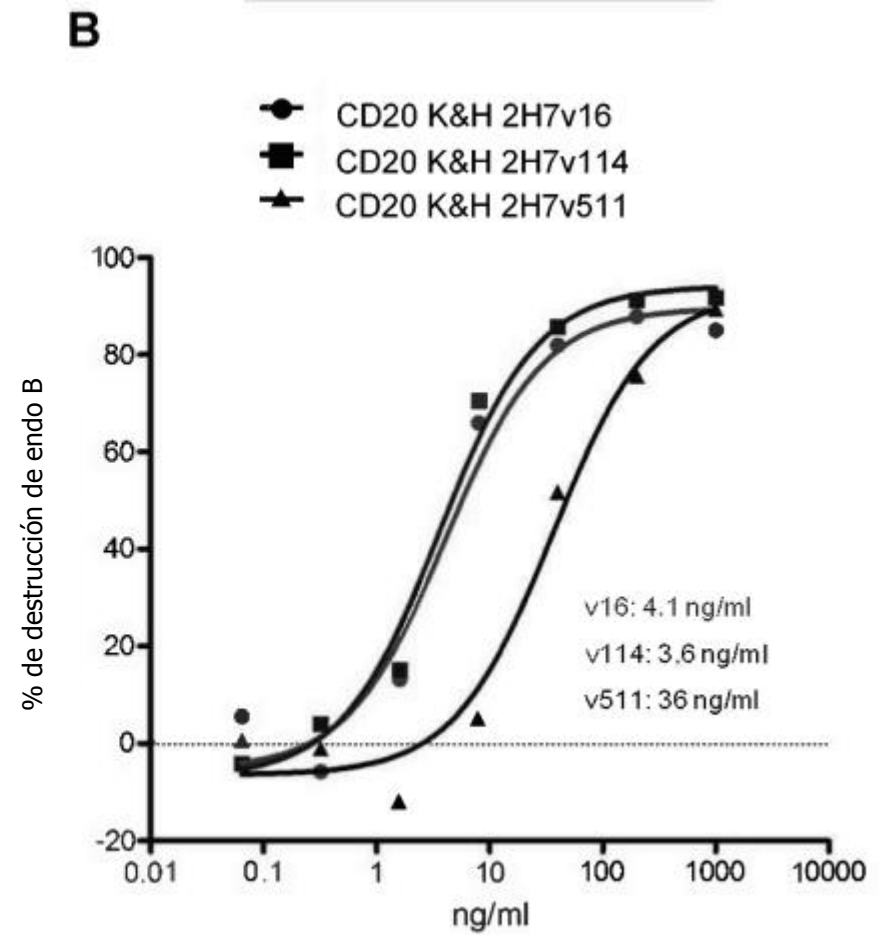
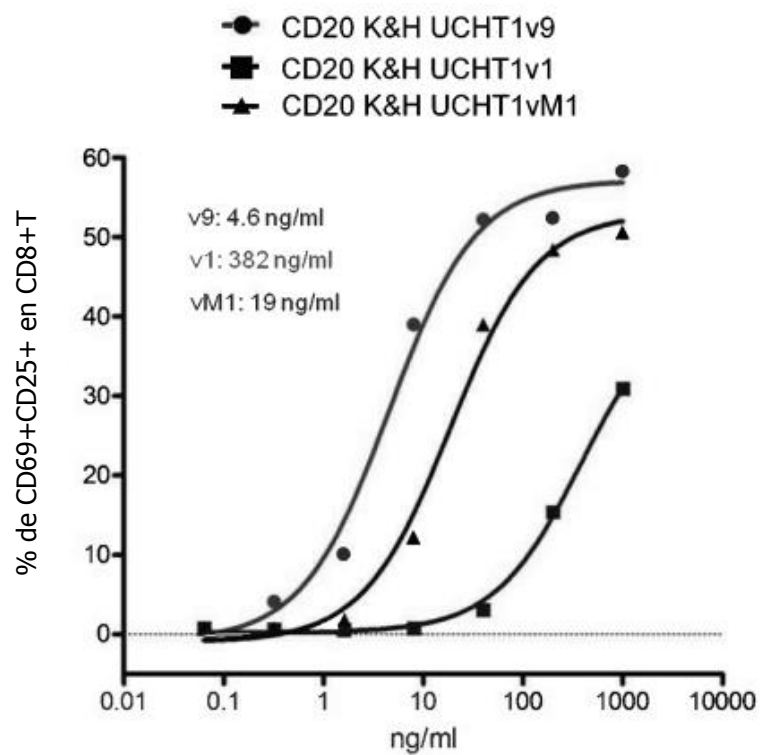


Figura 27A-27B

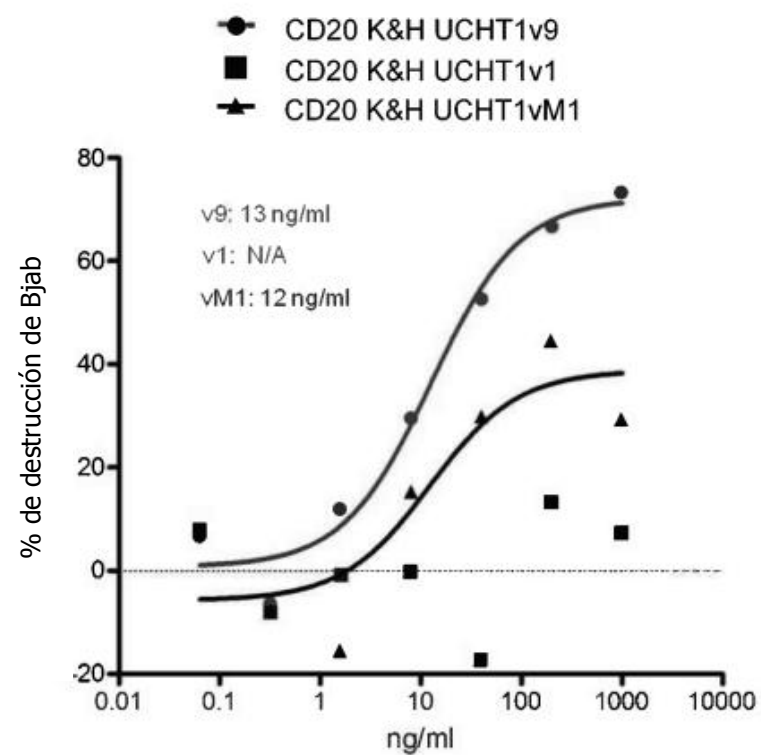
A

Activación de la
célula f



B

Ensayo de destrucción de
Bjab

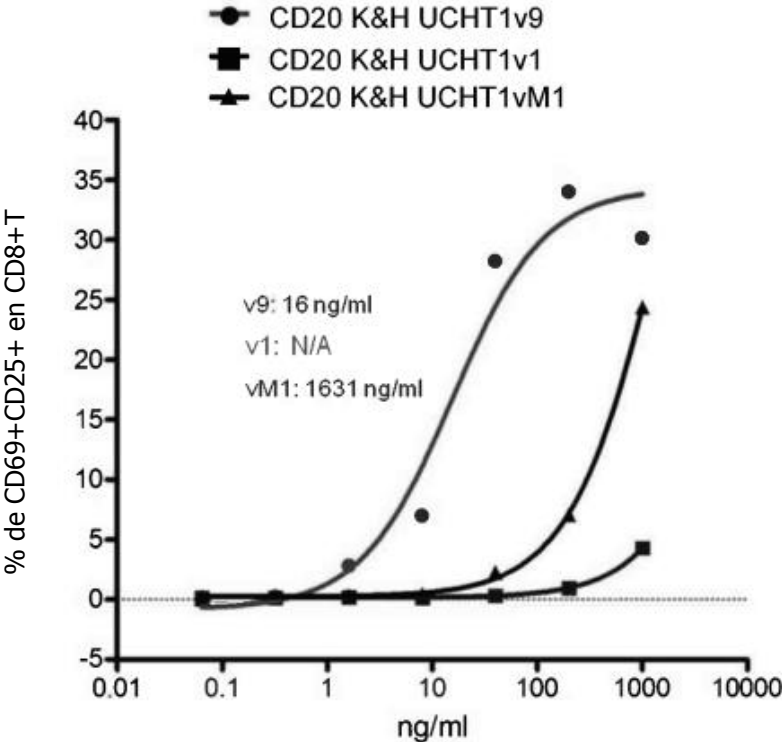


20000 Bjab con 10* PBMC humanos, dilución de anticuerpo 1:5 a partir de 1000ng/ml, 24 horas.

Figura 28A-28B

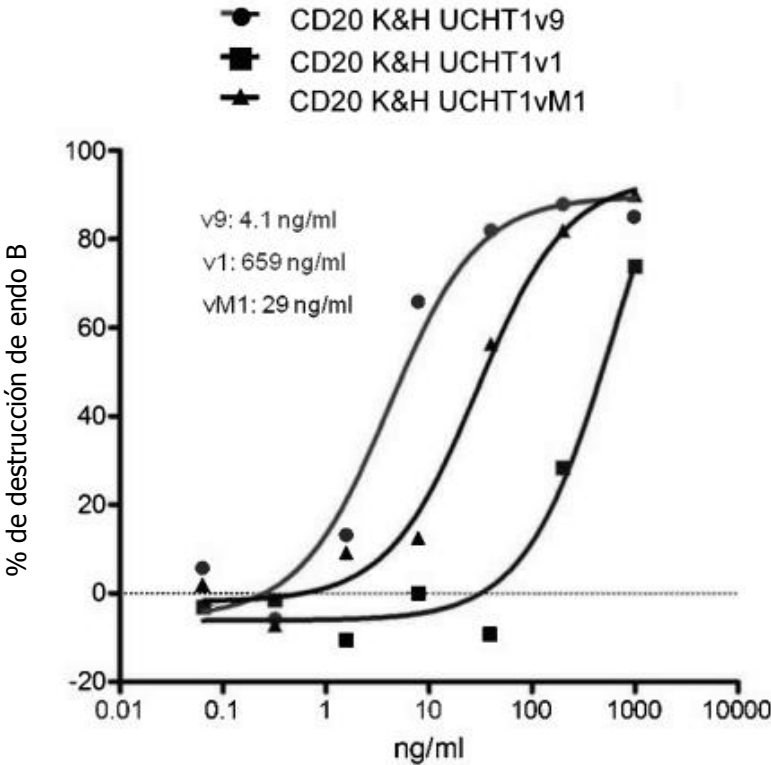
A

Activación de la
célula f



B

Ensayo de destrucción de
endo B



solamente PBMC 200000 humanos, dilución de anticuerpo 1:5 a partir de 1000ng/ml, 24 horas.

Figura 29A-29B

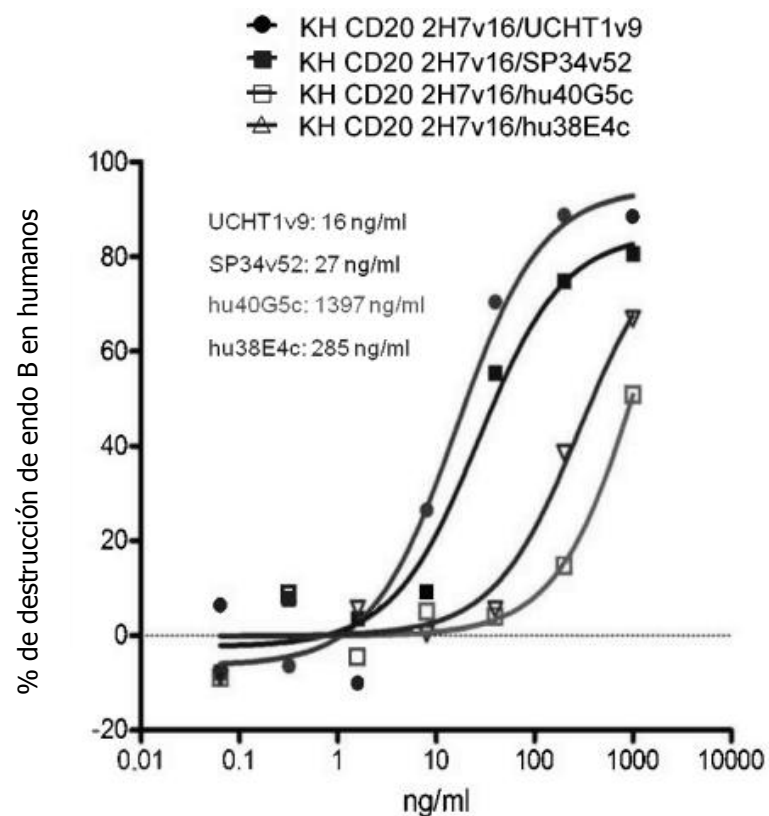
Donante
n.º 3

Destrucción de
endo B

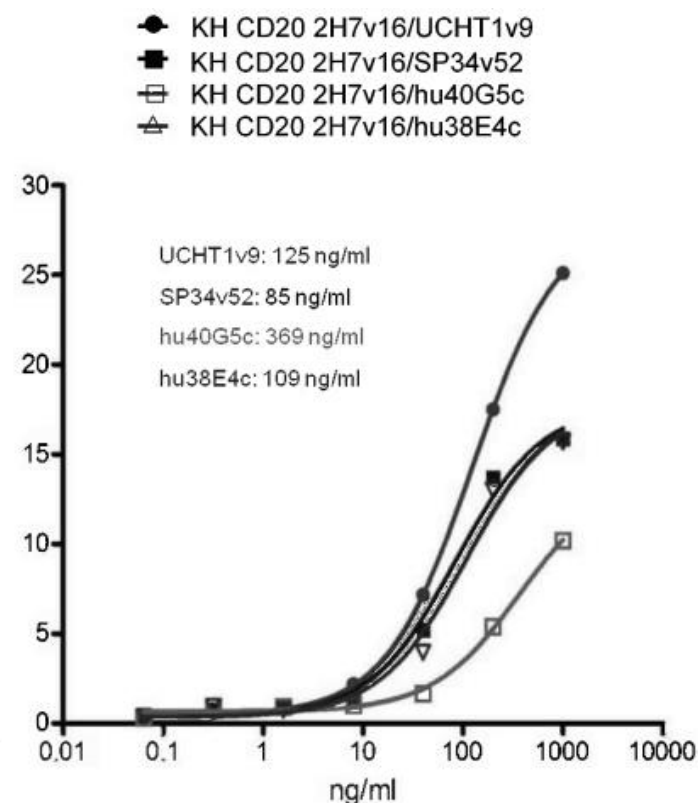
B

Activación de
CD8+T

A



% de células CD69+CD25+ en humanos CD8+T



200000 huPBMC por pozo, 24 horas. Las células humanas B se etiquetaron con CD19-v450(BD).

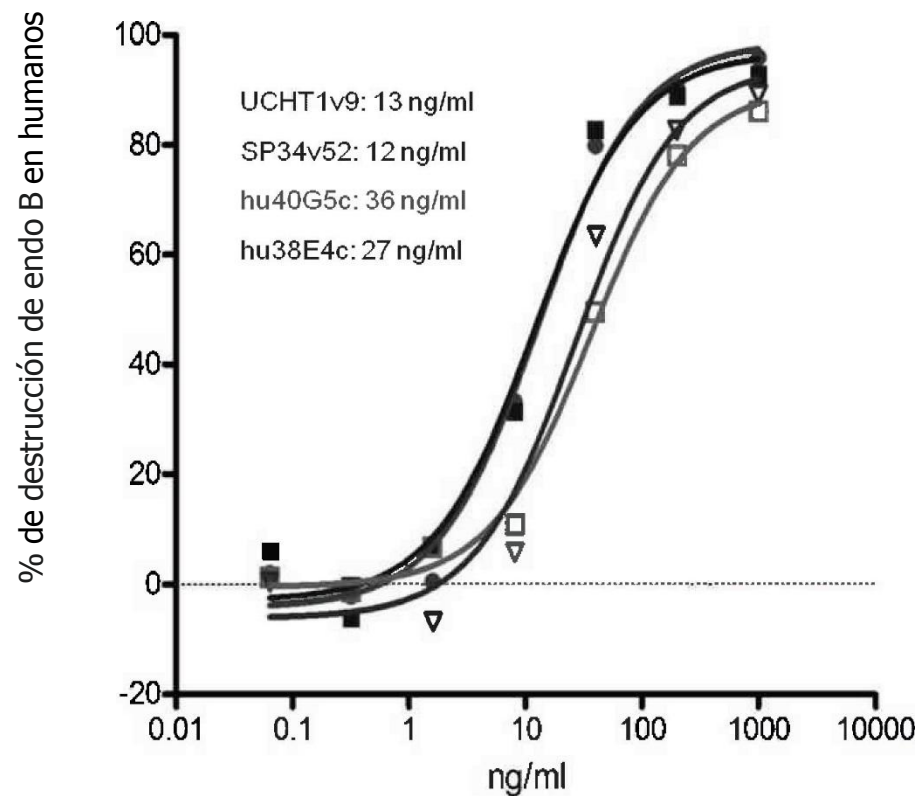
Figura 30A-30B

Donante
n.º 4

Destrucción de endo B

A

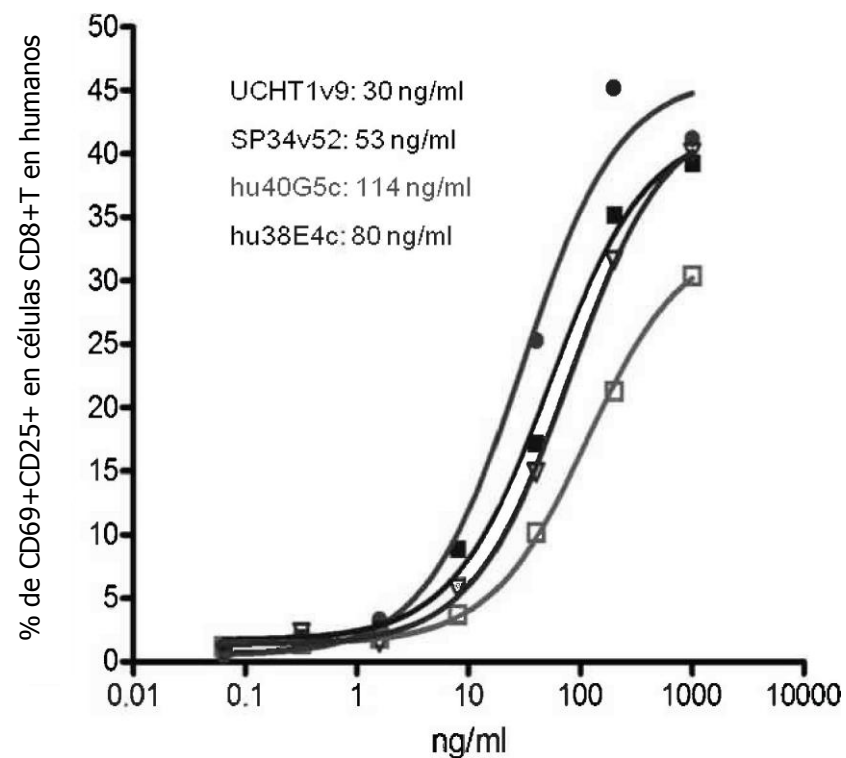
- KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
- KH CD20 2H7v16/SP34v52
- KH CD20 2H7v16/hu40G5c
- △ KH CD20 2H7v16/hu38E4c



B

Activación de CD8+T

- KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
- KH CD20 2H7v16/SP34v52
- KH CD20 2H7v16/hu40G5c
- △ KH CD20 2H7v16/hu38E4c



200000 huPBMC por pozo, 24 horas. Las células humanas B se etiquetaron con CD19-v450(BD).

Figura 31A-31B

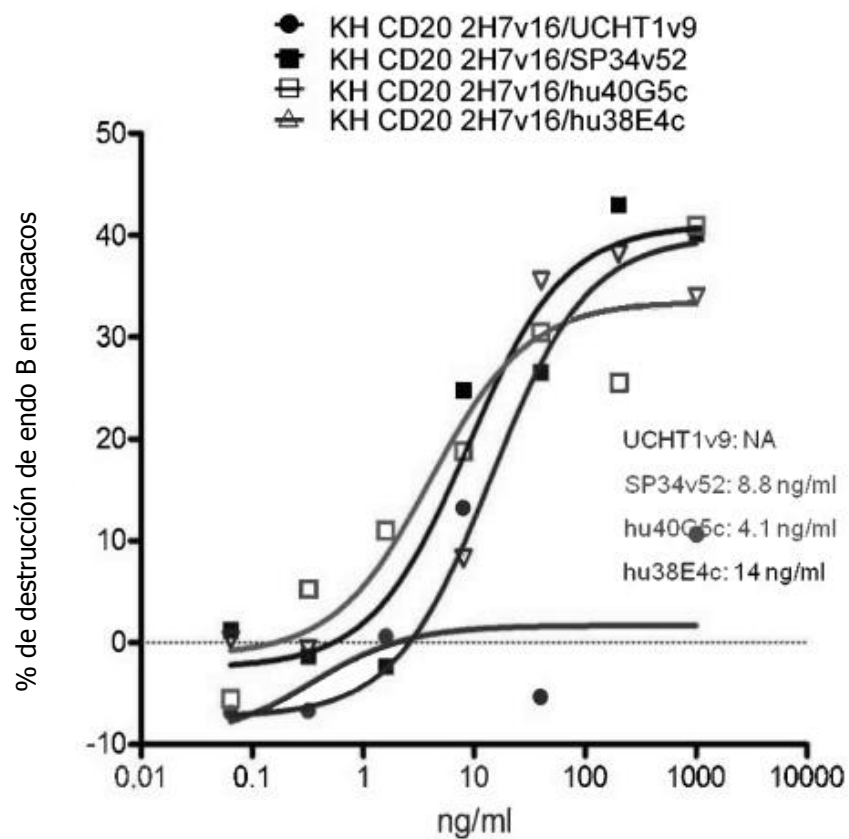
Donante
n.º 2

Destrucción de endo
B

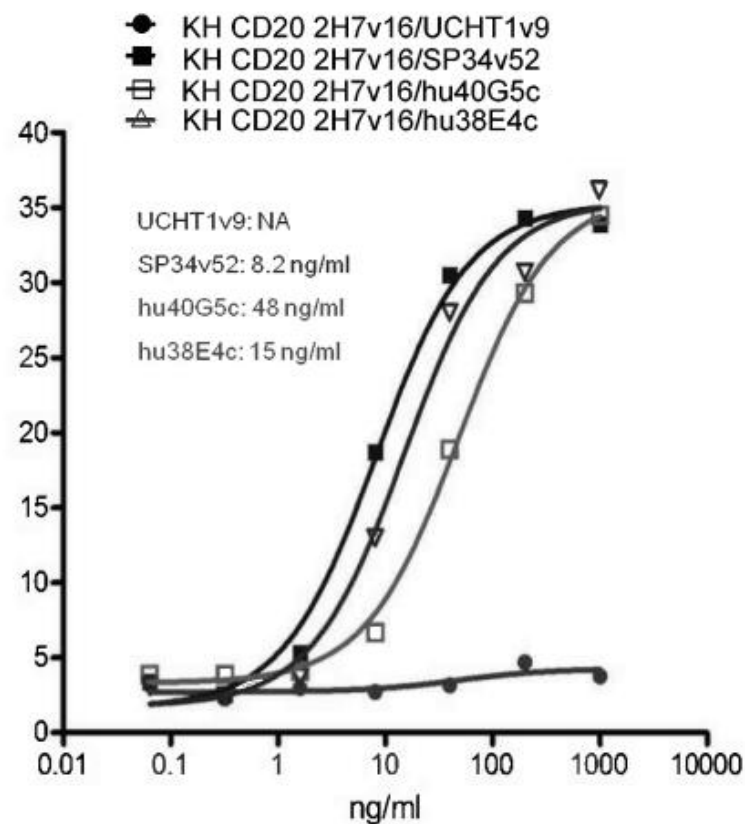
B

Activación de
CD8+T

A



% de CD69+CD25+ en células CD8+T en macacos

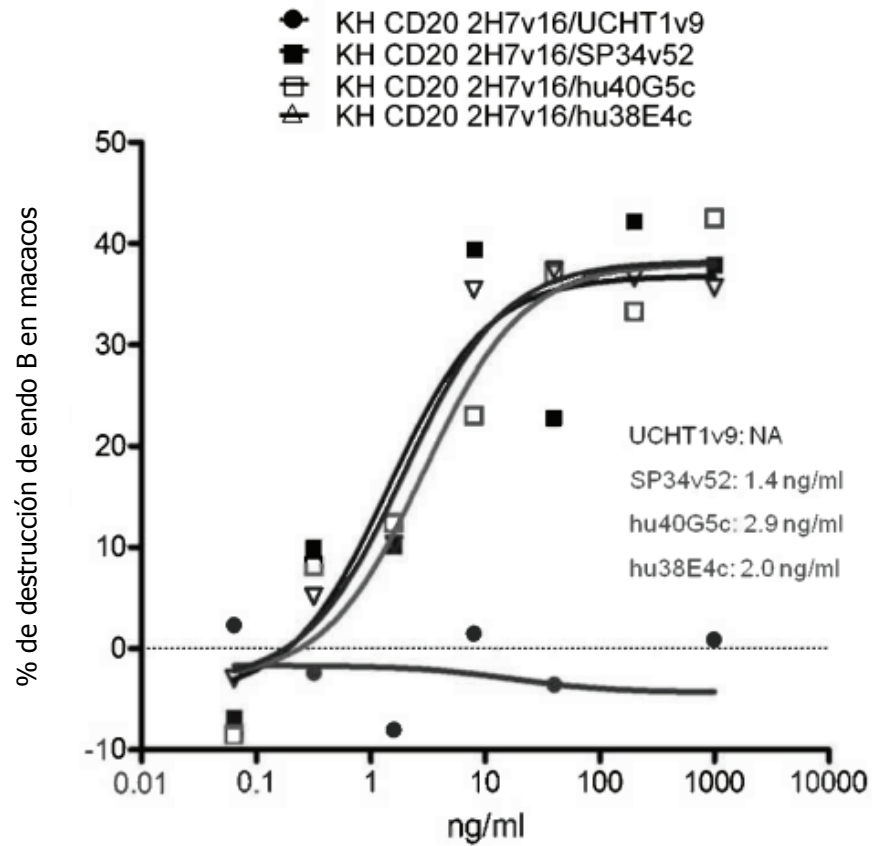


200000 PBMC en macacos por pozo, 24 horas. Las células B de macacos se etiquetaron con cynoCD79b-PE (interno).

Figura 32A-32B

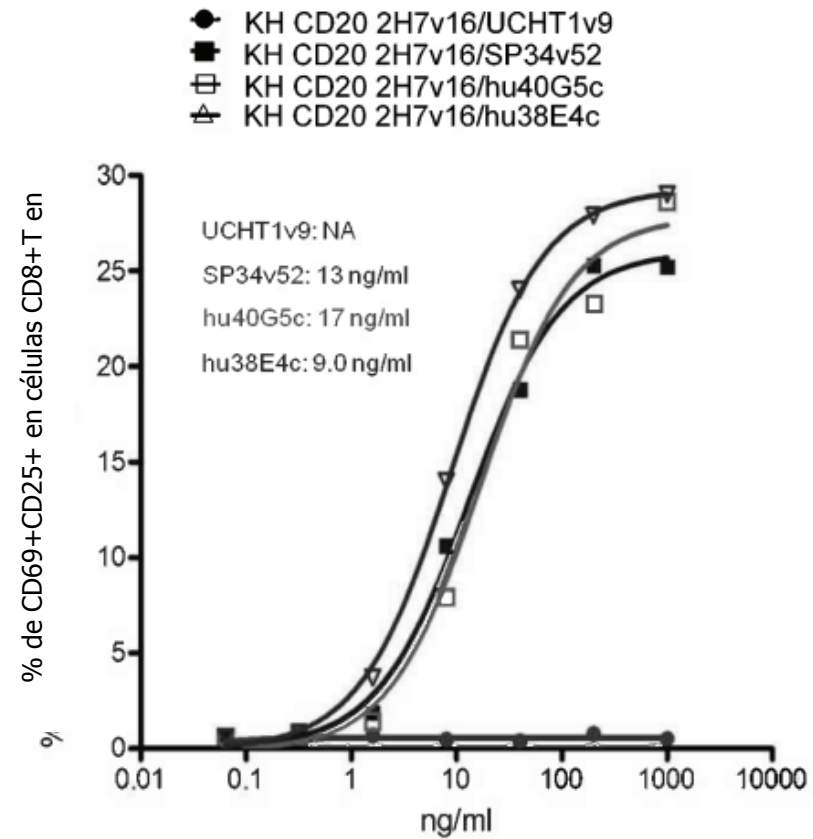
A

**Destrucción de endo
B**



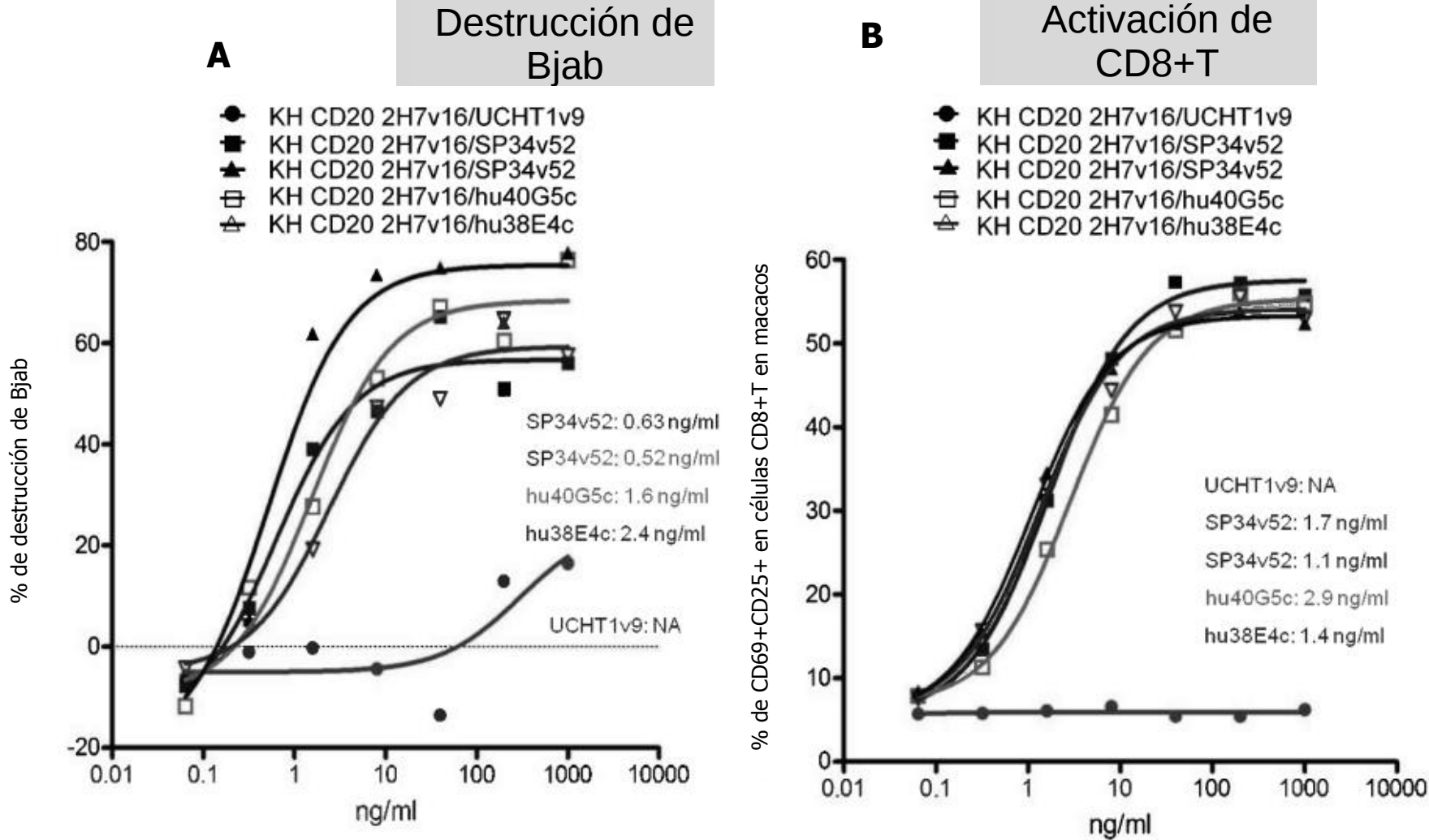
B

Activación de CD8+T



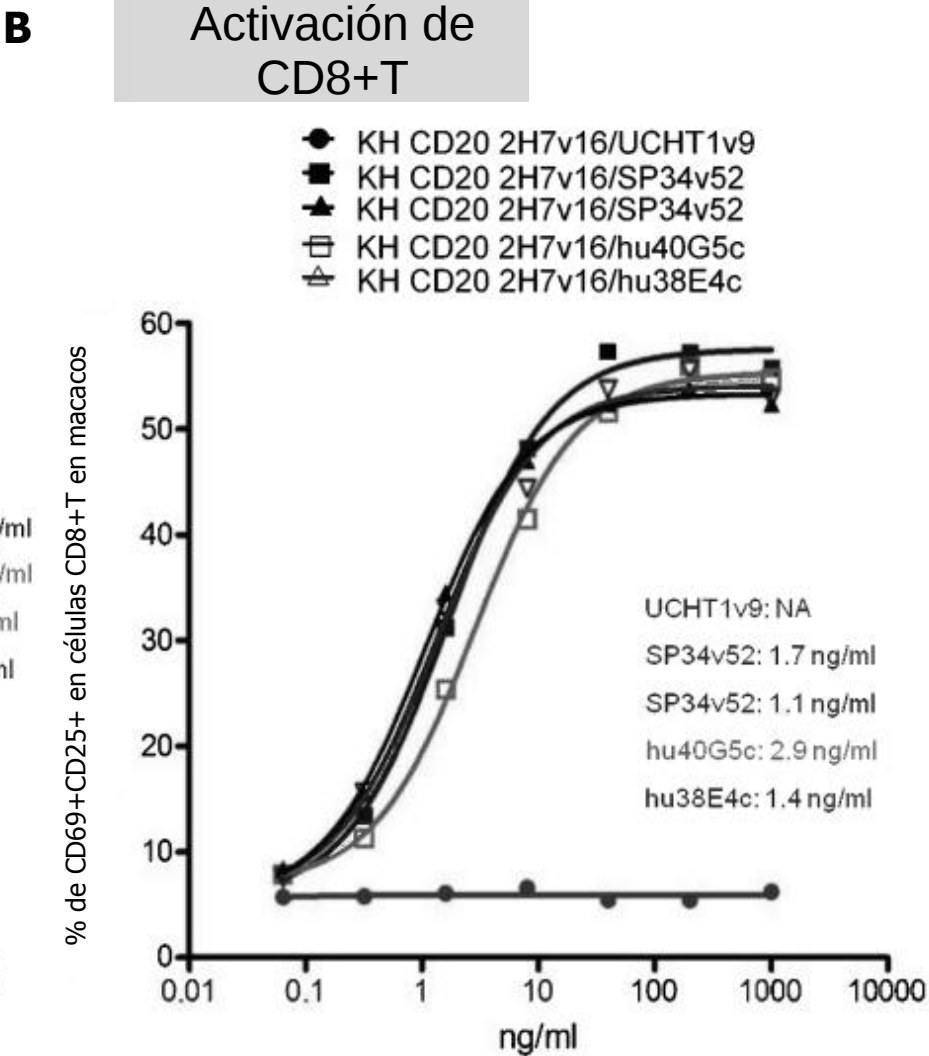
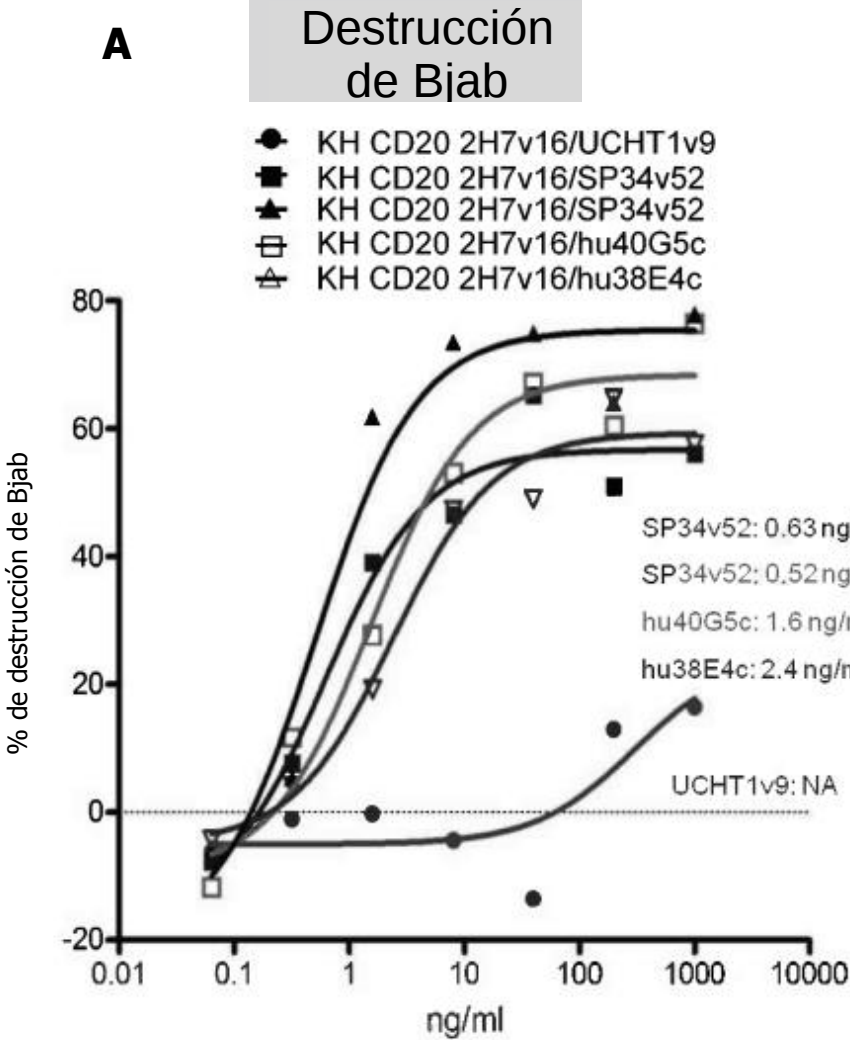
200000 PBMC en macacos por pozo, 24 horas. Las células B de macacos se etiquetaron con cynoCD79b-PE (interno).

Figura 33A-33B



200000 PBMC en macacos por pozo, 24 horas. Las células Bjab se etiquetaron con CD19-PE(BD).

Figura 34A-34B



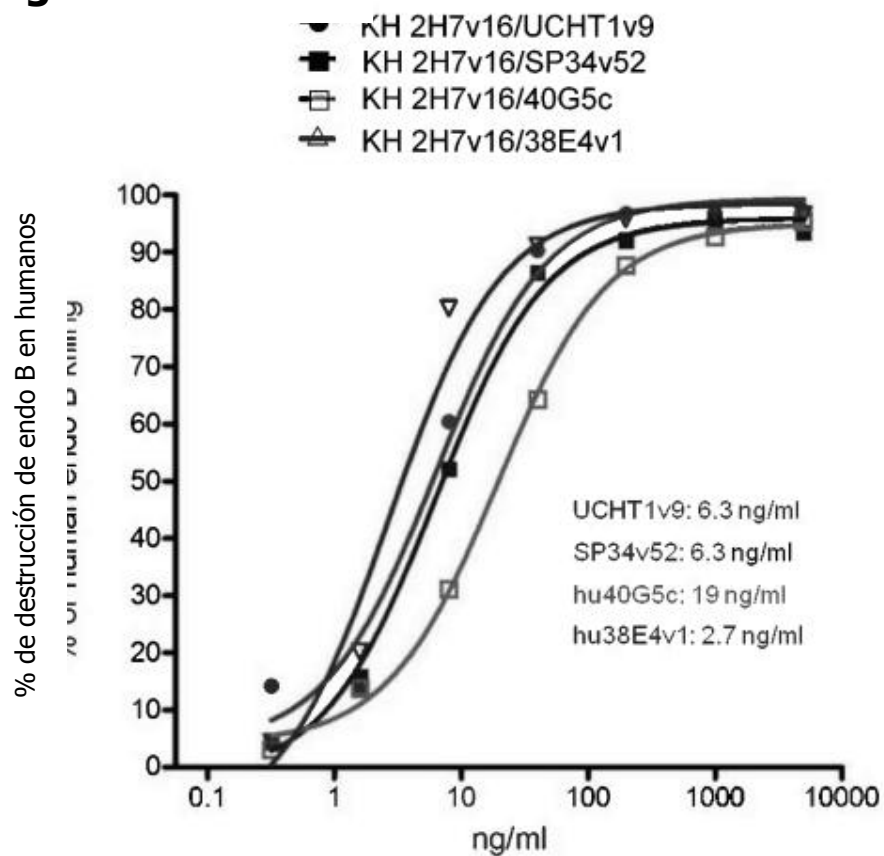
200000 PBMC en macacos por pozo, 24 horas. Las células Bjab se etiquetaron con CD19-PE(BD).

Donante n.º 3

Destrucción de
endo B

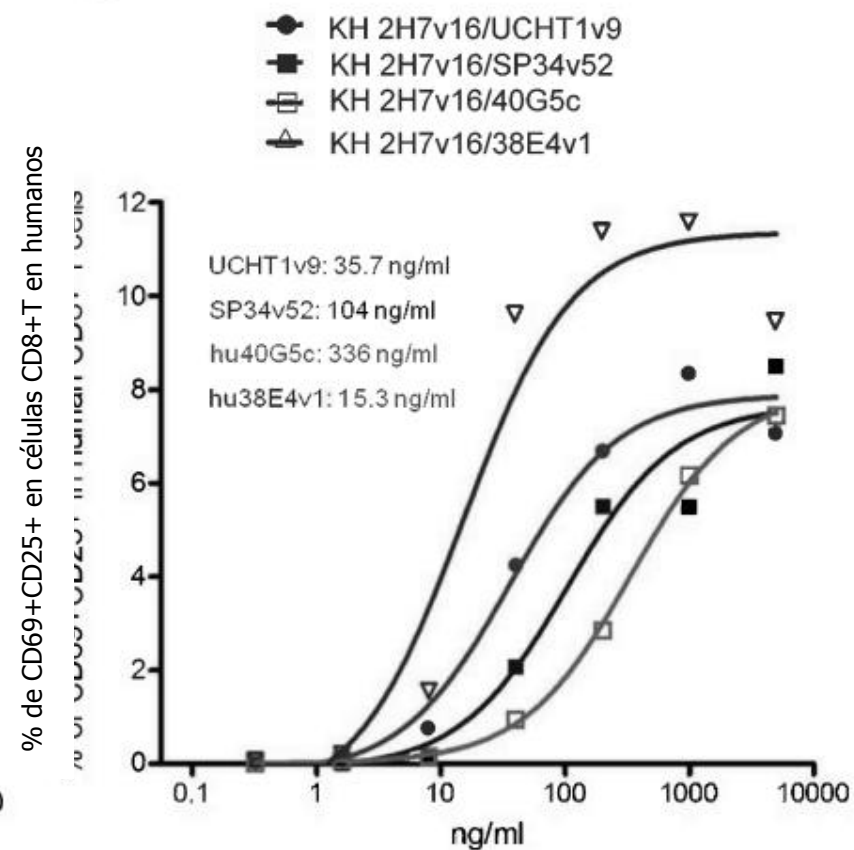
A

Figura 35A-35B



B

Activación de
CD8+T

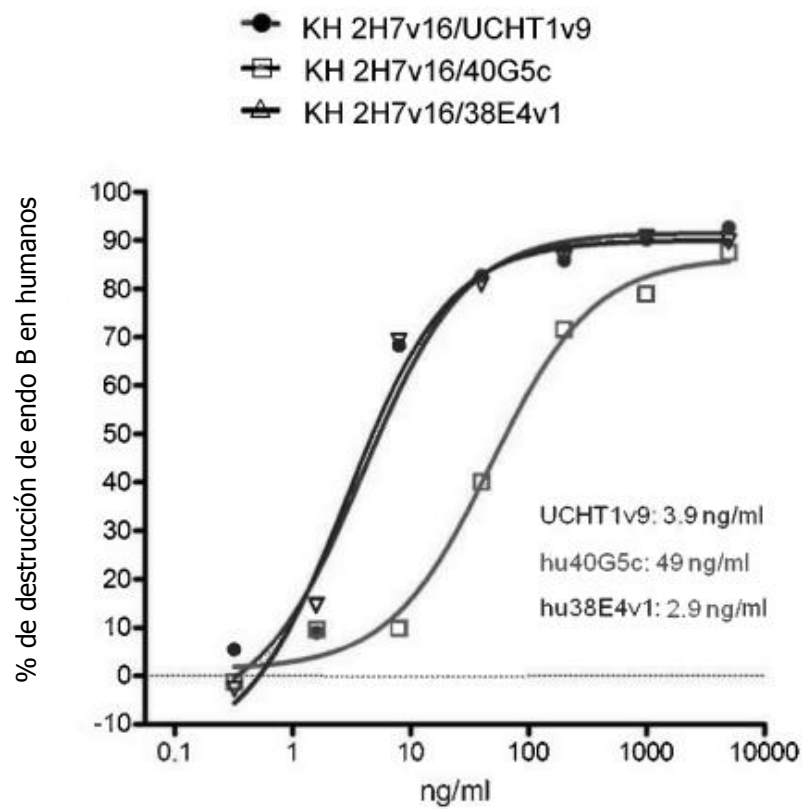


200.000 huPBMC por pozo, 24 horas. Las células humanas B se etiquetaron con CD v450-v450(BD).

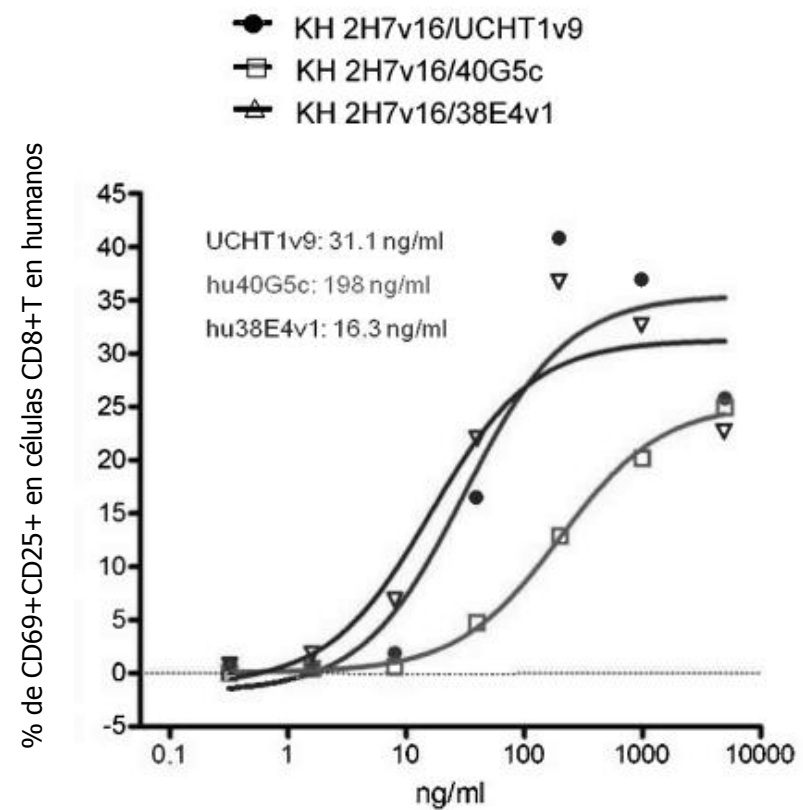
Figura 36A-36B

Donante n.º 4
A

Destrucción de endo B

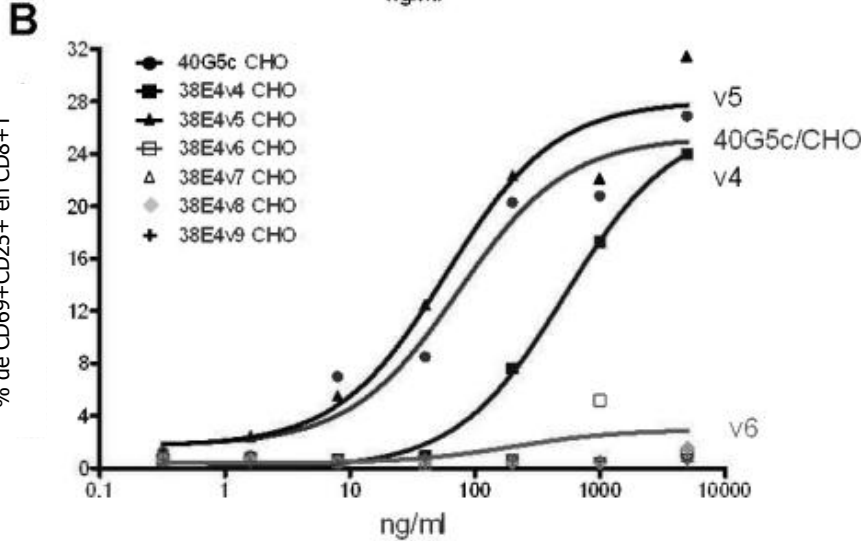
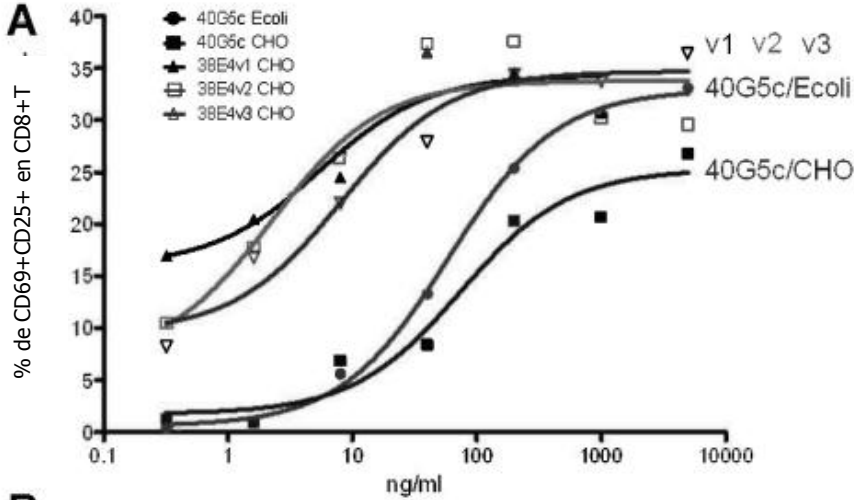


Activación de CD8+T



200.000 huPBMCsperwell, 24 horas. Las células humanas B se etiquetaron con CD19-v450(BD).

Figura 37A-37C



C

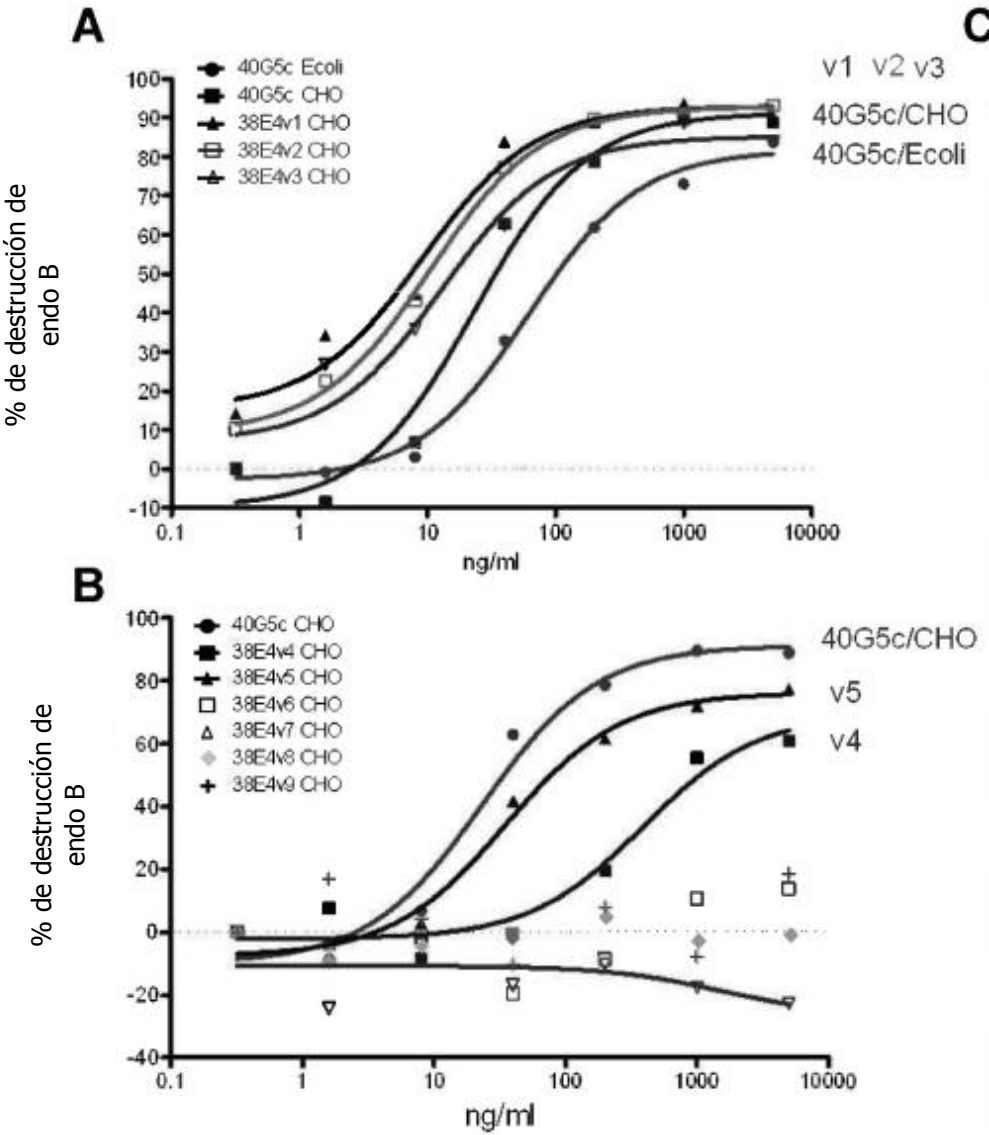
Donante n.º 1 - 24 h

brazo CD3	Fuente	Activación de CD8+T EC50/ng/ml
40G5c	E.coli	59,4
40G5c	CHO	74,2
38E4v1	CHO	5,46
v2	CHO	2,27
v3	CHO	8,10
v4	CHO	530
v5	CHO	59,2
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

* variante de N297G para todo el material de un CHO

200.000 huPBMC solamente.

Figura 38A-38C

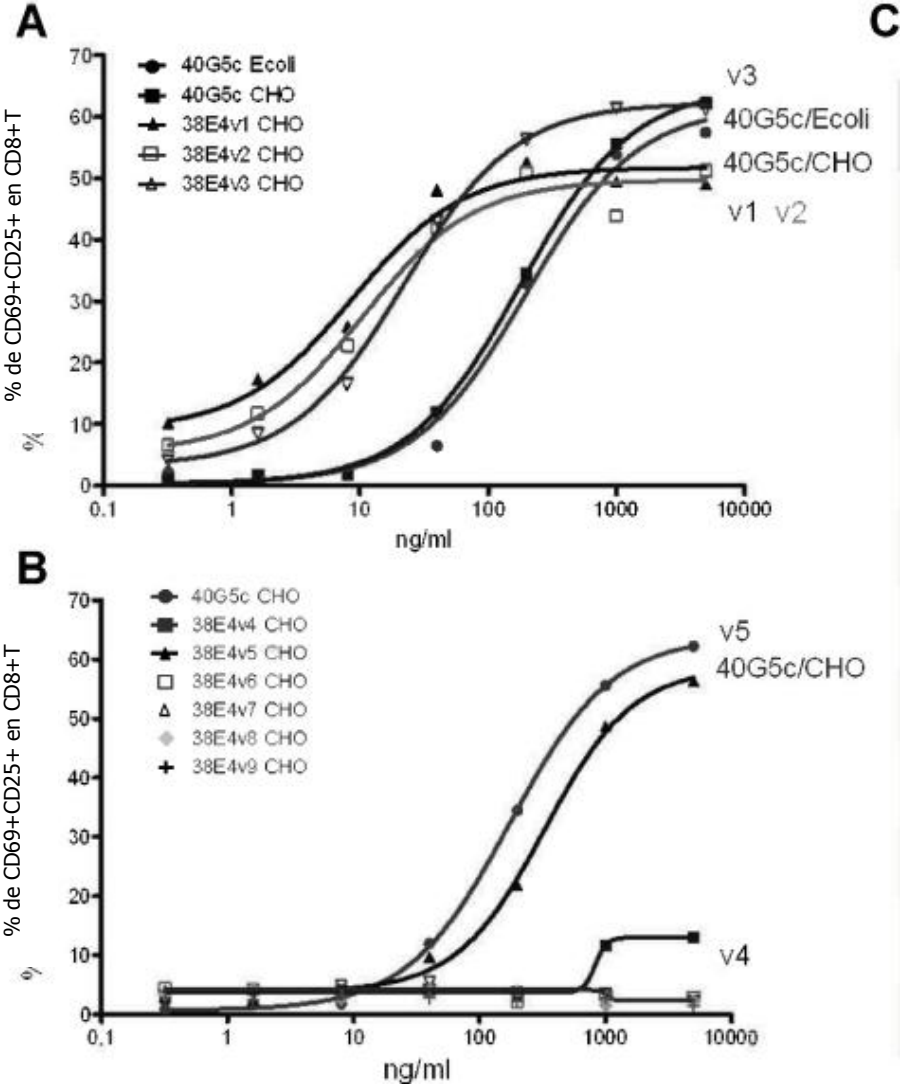


Donante n.º 1 - 24 h

brazo CD3	Fuente	Destrucción de endo B EC50/ng/ml
40G5c	E.coli	61,4
40G5c	CHO	23,4
38E4v1	CHO	9,20
v2	CHO	10,5
v3	CHO	12,9
v4	CHO	391
v5	CHO	35,3
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

* variante de N297G para todo el material de un CHO

Figura 39A-39C

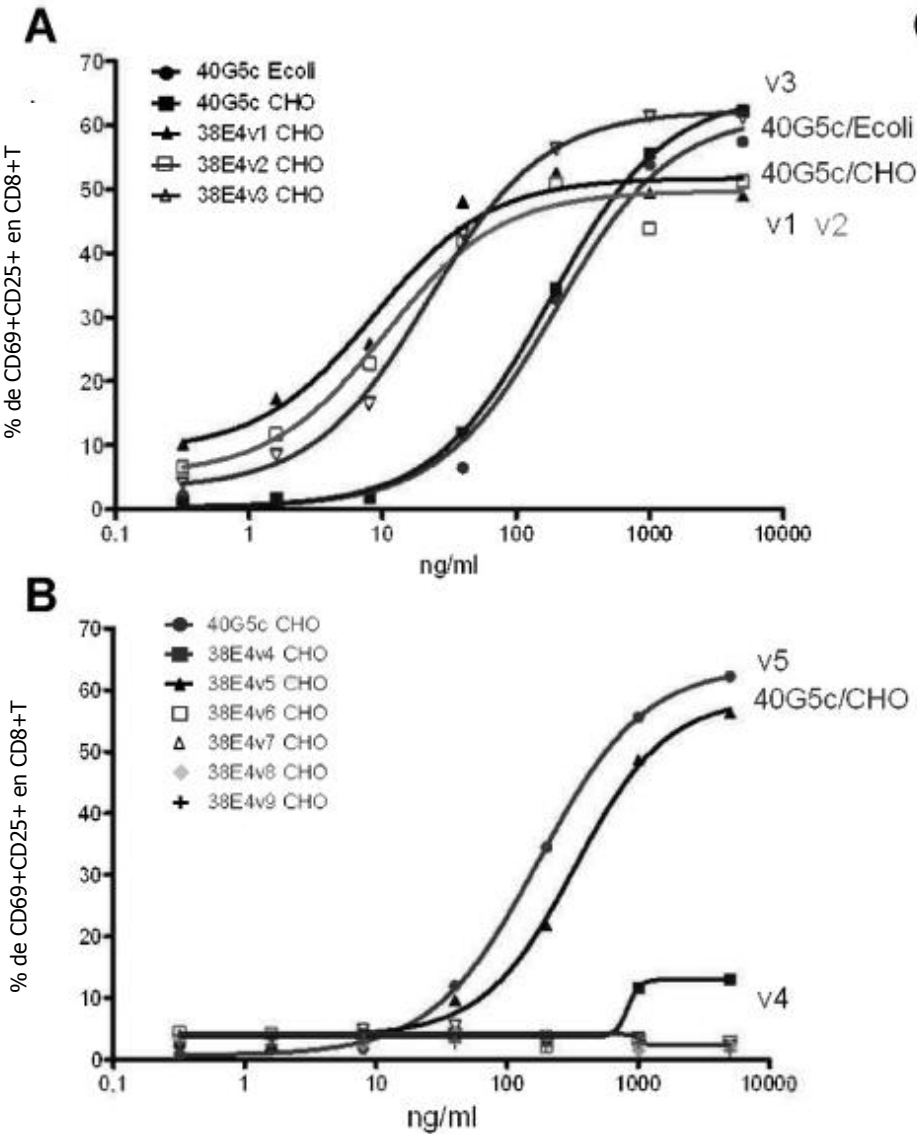


Donante n.º 1 - 48 h

brazo CD3	Fuente	Activación de CD8+T EC50/ng/ml
40G5c	E. coli	196
40G5c	CHO	178
38E4v1	CHO	8,73
v2	CHO	10,5
v3	CHO	22,1
v4	CHO	829
v5	CHO	328
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

* variante de N297G para todo el material de un CHO

Figura 40A-40C

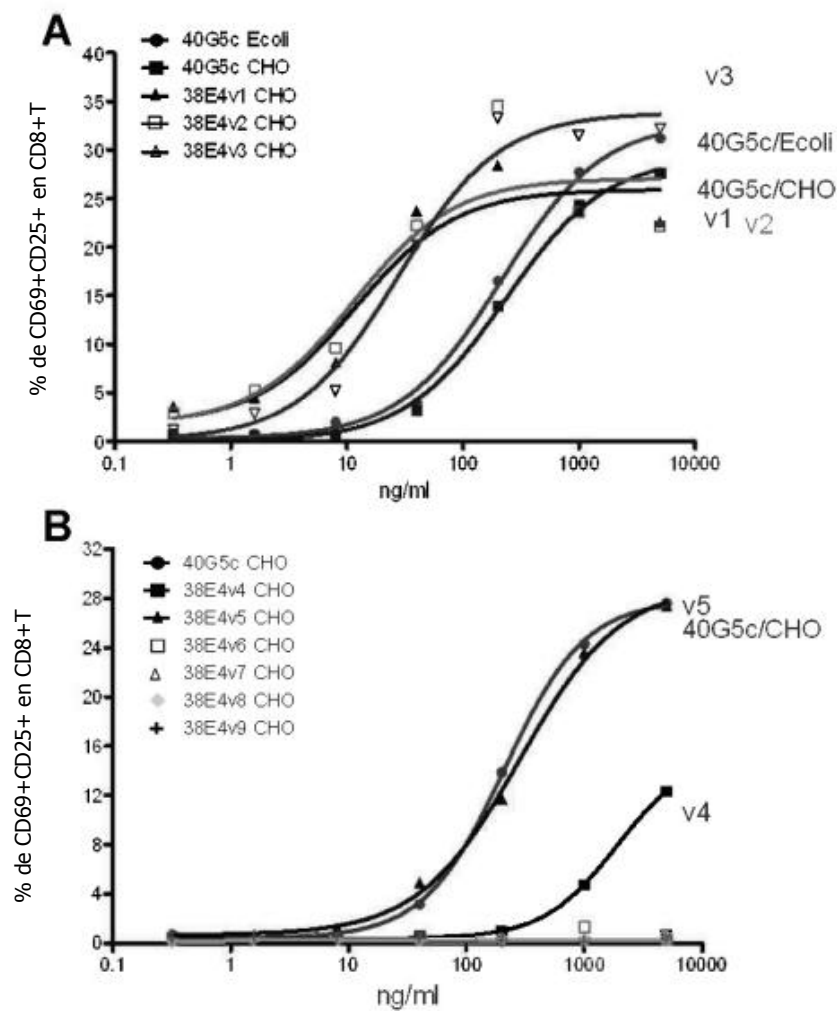


Donante n.º 1 - 48 h

brazo CD3	Fuente	Destrucción de endo B EC50/ ng/ml
40G5c	E.coli	99,5
40G5c	CHO	92,0
38E4v1	CHO	0,197
v2	CHO	0,282
v3	CHO	4,84
v4	CHO	934
v5	CHO	173
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

* variante de N297G para todo el material de un CHO 200.000 huPBMC solamente.

Figura 41A-41C



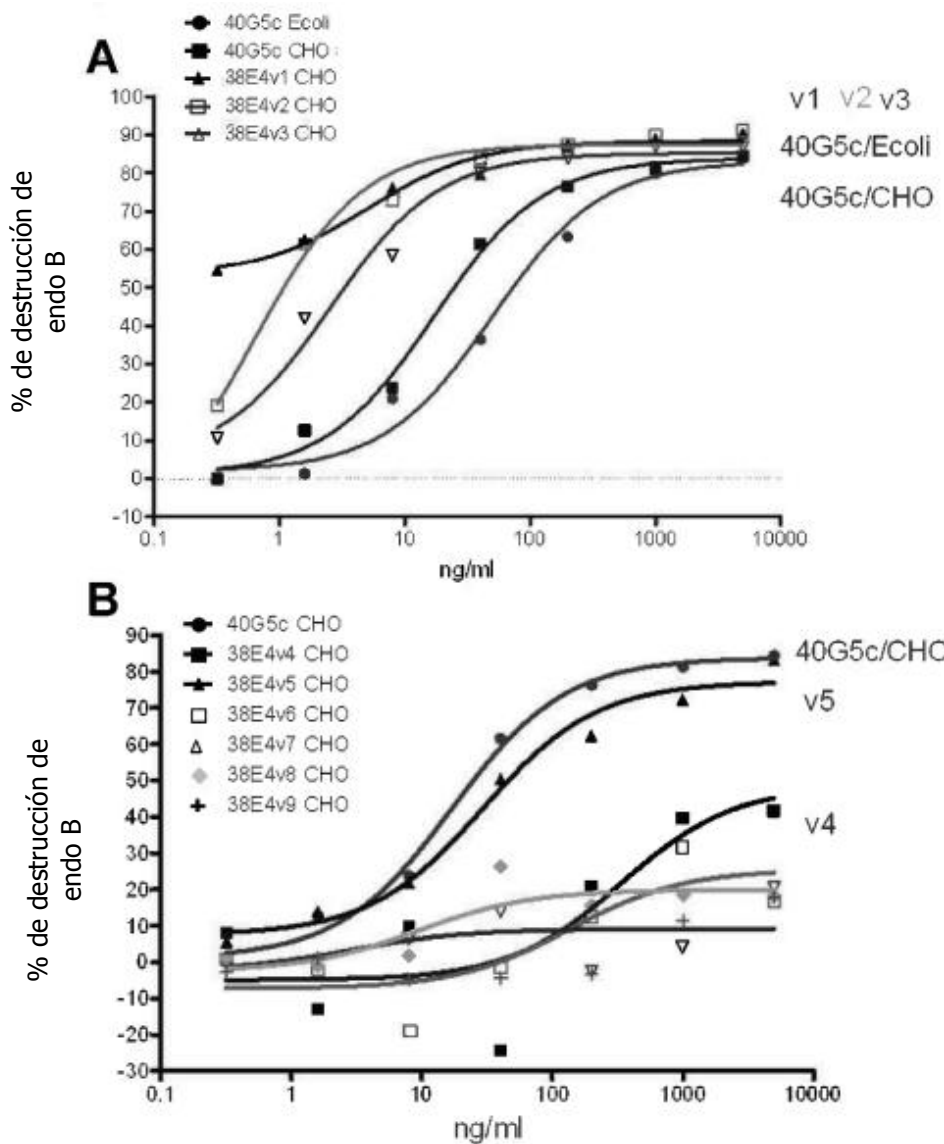
C

Donante n.º 2 - 24 h

brazo CD3	Fuente	Activación de CD8+T EC50/ng/ml
40G5c	E.coli	215
40G5c	CHO	233
38E4v1	CHO	12,0
v2	CHO	11,4
v3	CHO	27,6
v4	CHO	9,51
v5	CHO	1,42
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

* variante de N297G para todo el material de un CHO

Figura 42A-42C

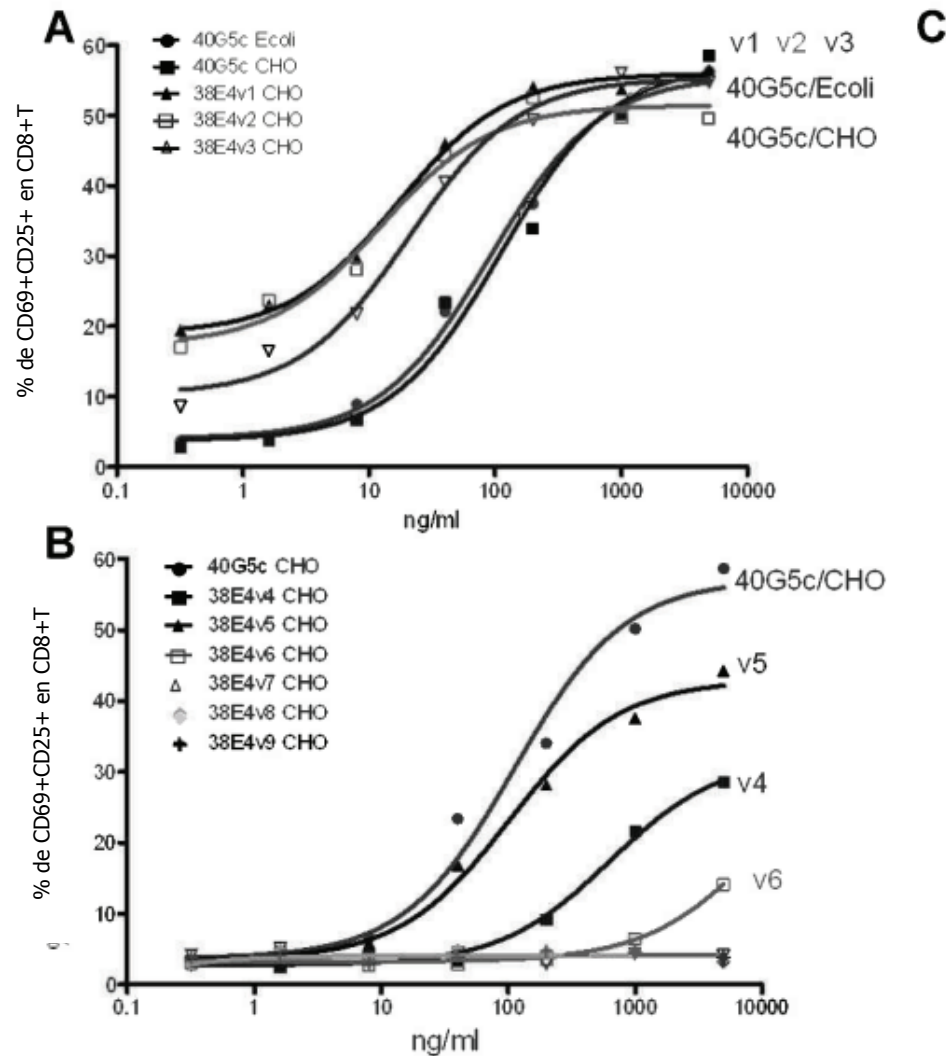


Donante n.º 2 - 24 h

brazo CD3	Fuente	Destrucción de endo B EC50/
40G5c	E.coli	50,3
40G5c	CHO	17,1
38E4v1	CHO	5,21
v2	CHO	0,624
v3	CHO	2,55
v4	CHO	343
v5	CHO	29,4
v6	CHO	NA
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

*variante de N297G para todo el material de un CHO

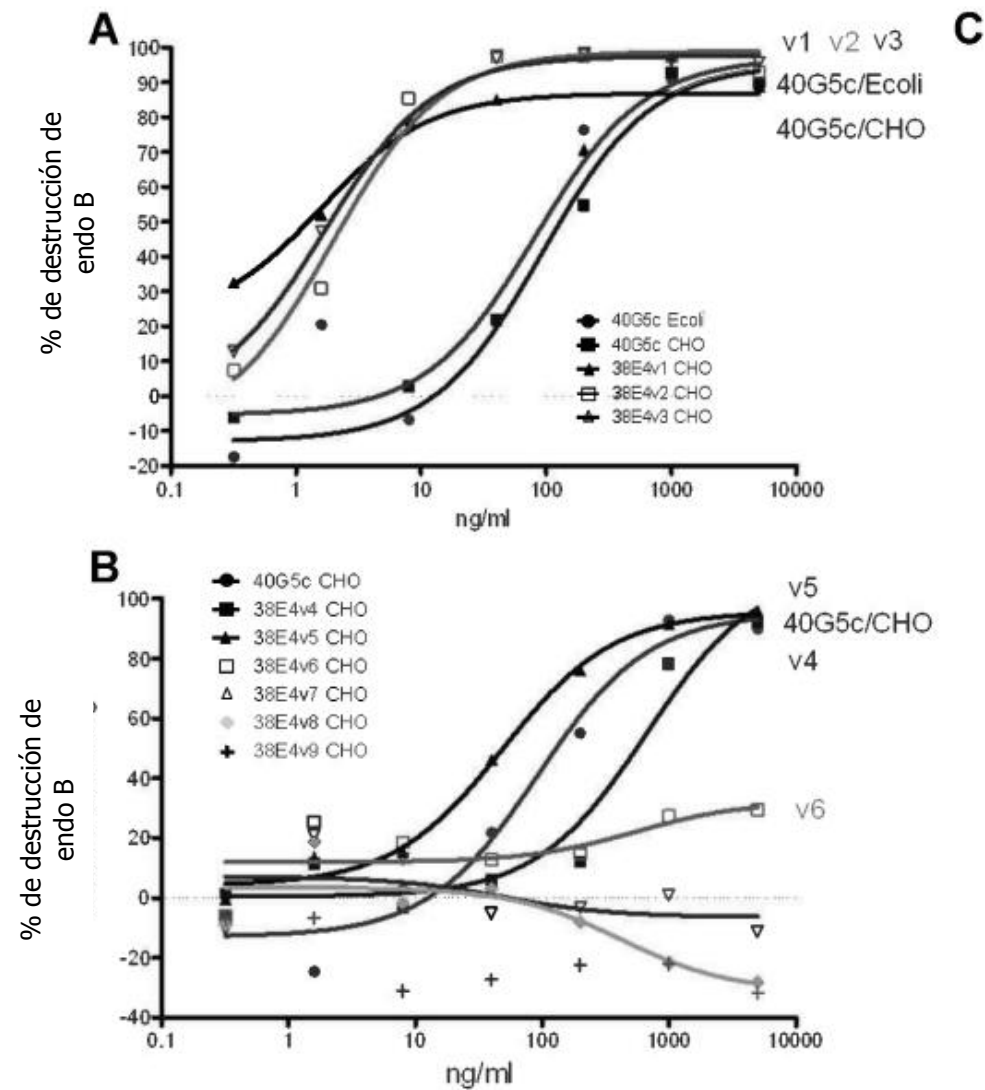
Figura 43A-43C



Donante n.º 2 - 48 h		
brazo CD3	Fuente	Activación de CD8+T EC50/ng/ml
40G5c	E.coli	90,4
40G5c	CHO	111
38E4v1	CHO	16,7
v2	CHO	12,6
v3	CHO	21,0
v4	CHO	631
v5	CHO	102
v6	CHO	8820
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

*variante de N297G para todo el material de un CHO
200.000 huPBMC solamente.

Figura 44A-44C



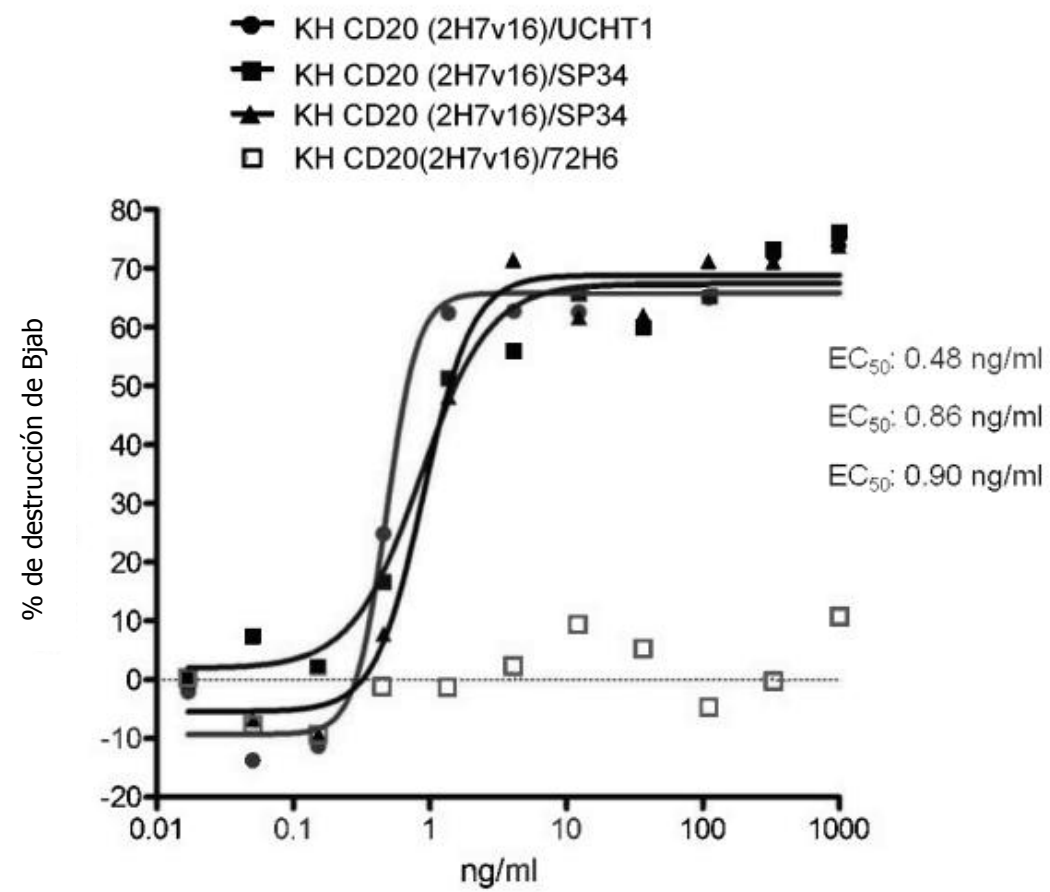
Donante n.º 2 - 48 h

brazo CD3	Fuente	Destrucción de endo B EC50/ ng/ml
40G5c	E.coli	81,7
40G5c	CHO	92,8
38E4v1	CHO	1,59
v2	CHO	1,97
v3	CHO	1,70
v4	CHO	671
v5	CHO	49,2
v6	CHO	550
v7	CHO	NA
v8	CHO	NA
v9	CHO	NA

*variante de N297G para todo el material de un CHO

200.000 huPBMC solamente.

Figura 45A

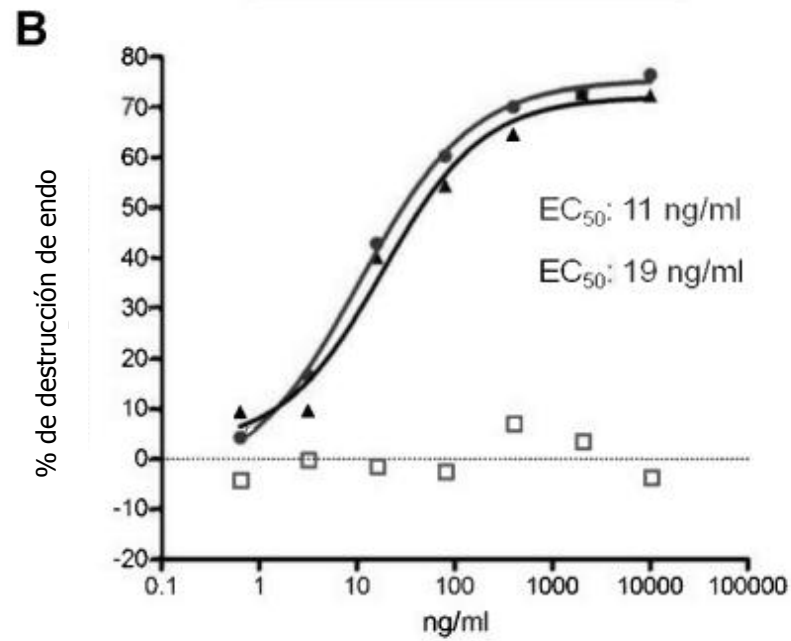


20.000 células Bjab-luc por pozo con 10xhuPBMCs, 24 horas.

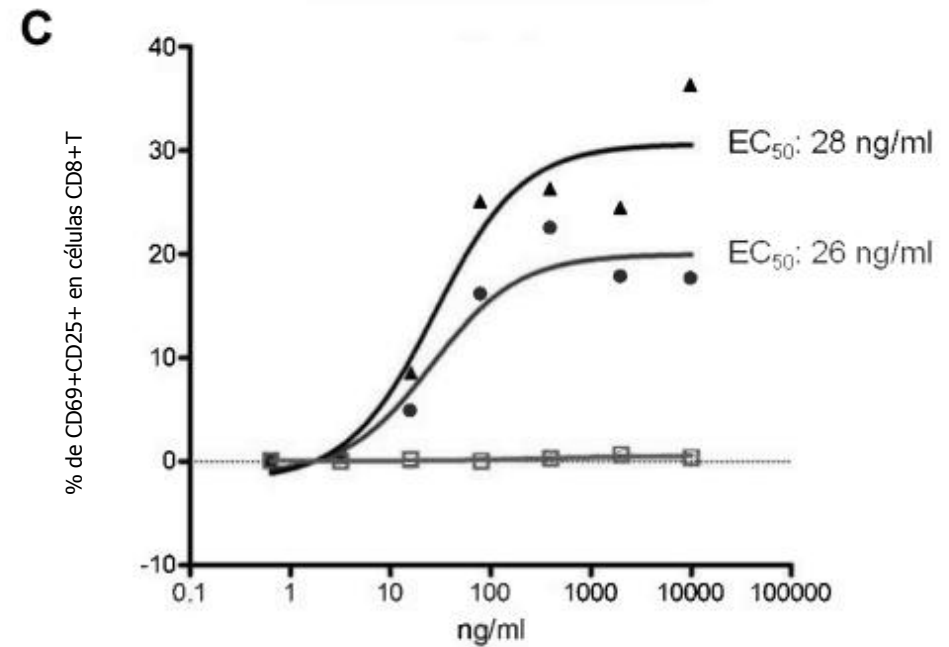
Figura 45B-45C

- KH CD20 (2H7v16)/UCHT1
- ▲ KH CD20 (2H7v16)/SP34
- KH CD20(2H7v16)/72H6

Destrucción periferal B

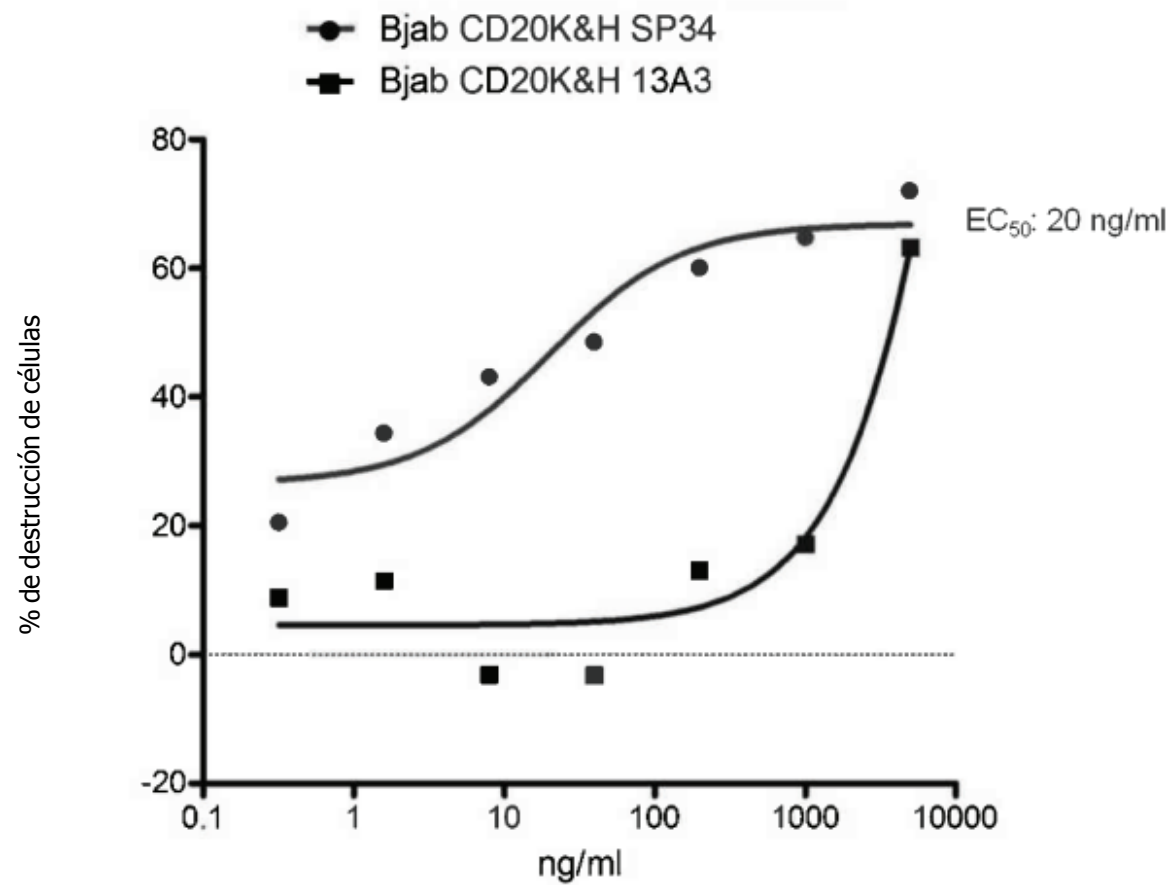


Activación de CD8+T



200.000 huPBMCs solamente, 24 horas.

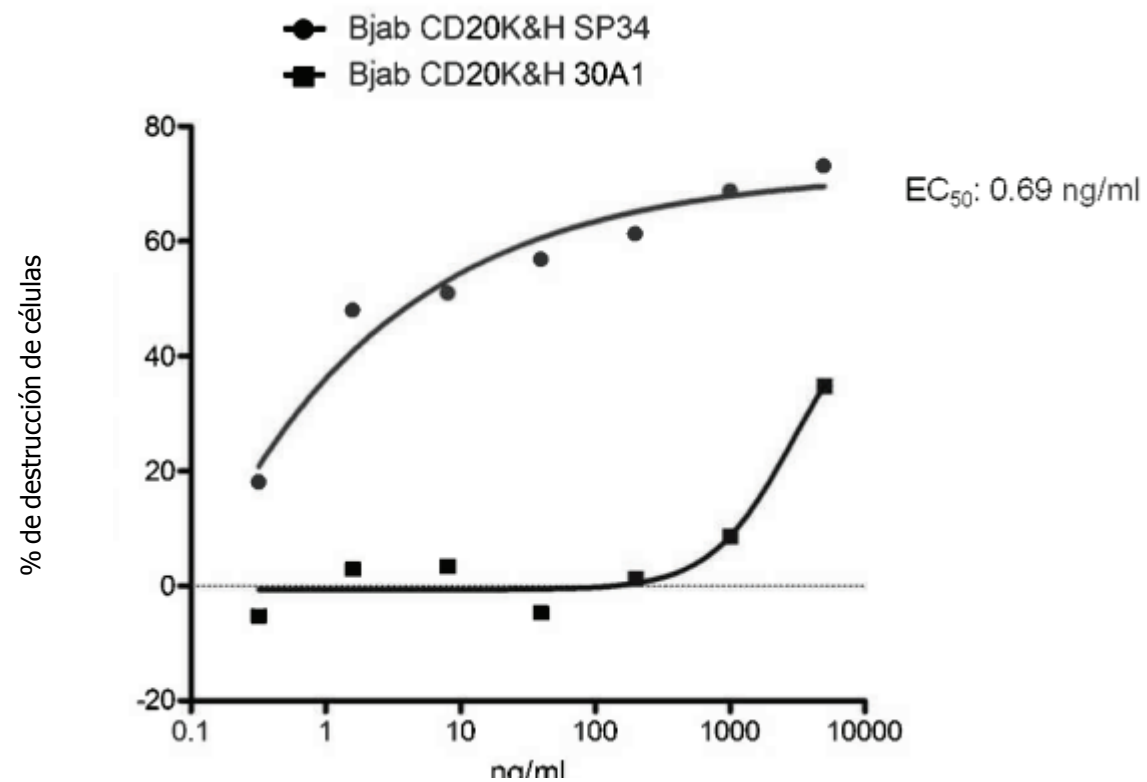
Figura 46A



200.000 células Bjab por pozo con 10xhuPBMCs, 24 horas.

Hasta 5000 ng/ml de anticuerpos.

Figura 46B

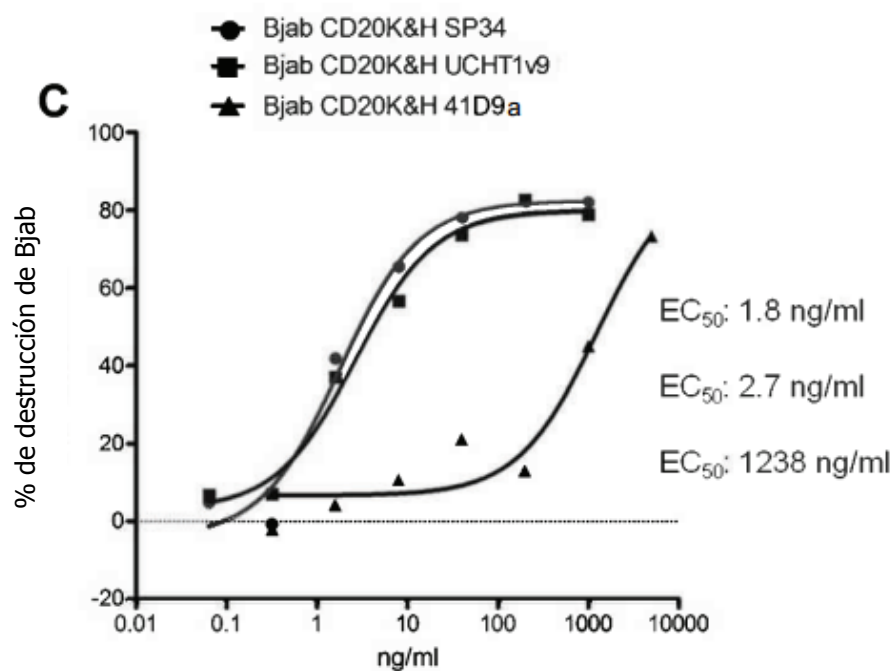


200.000 células Bjab por pozo con 10xhuPBMCs, 24 horas.

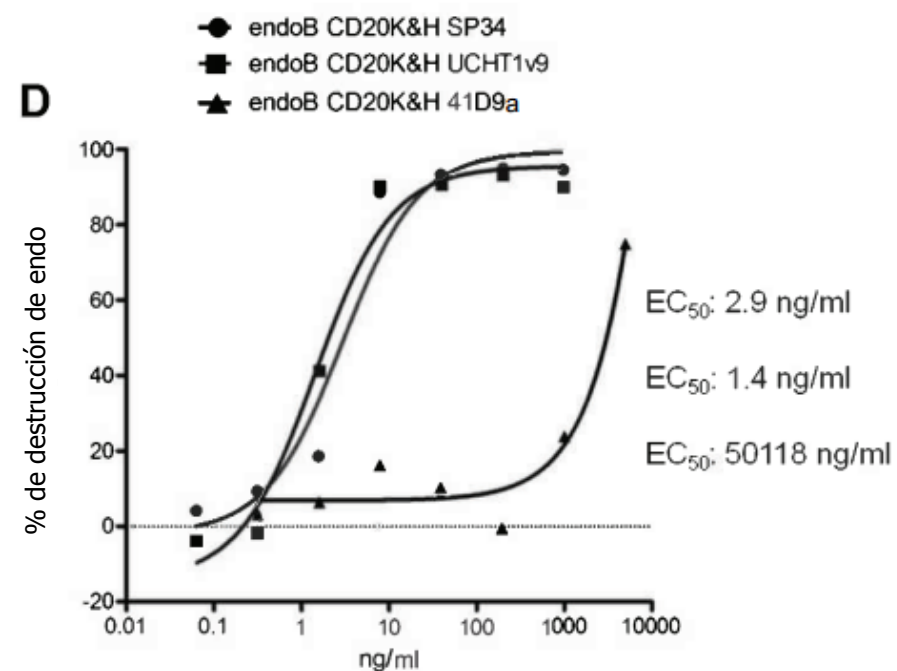
Hasta 5000 ng/ml de anticuerpos.

Figura 46C-46D

Destrucción de Bjab



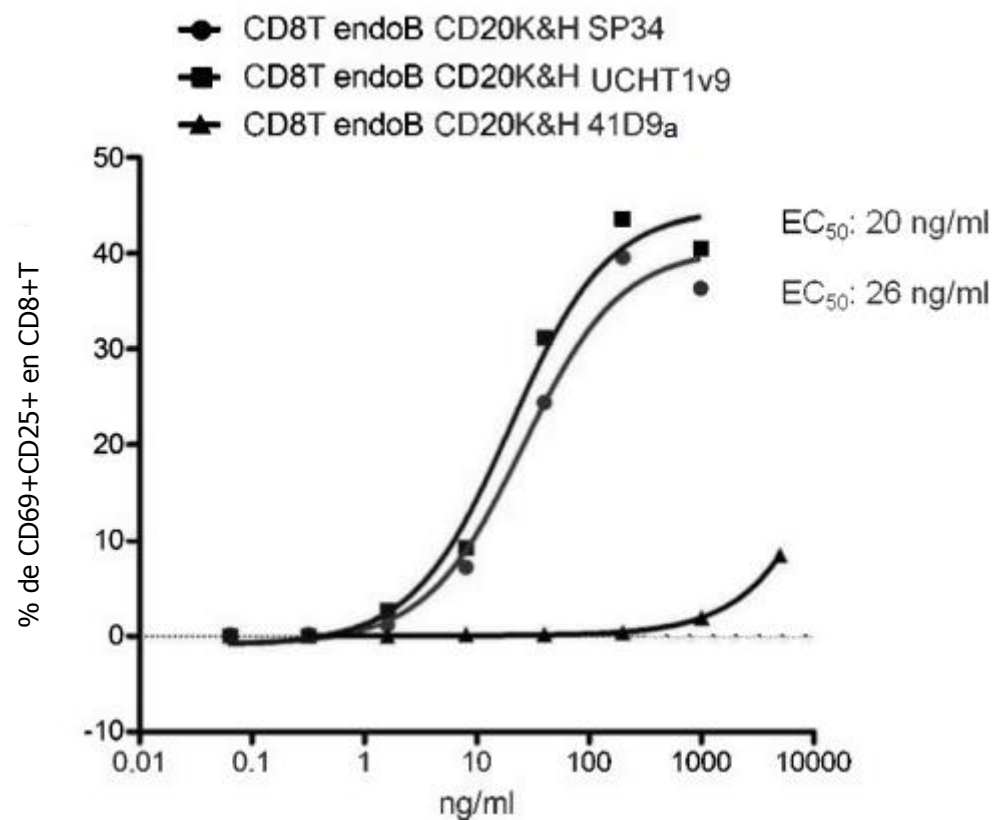
Destrucción de endo B



20.000 Células Bjab-luc por pozo con IQxhuPBMCs o PBMC solamente, 24 horas.

Figura 46E

Activación de CD8+T

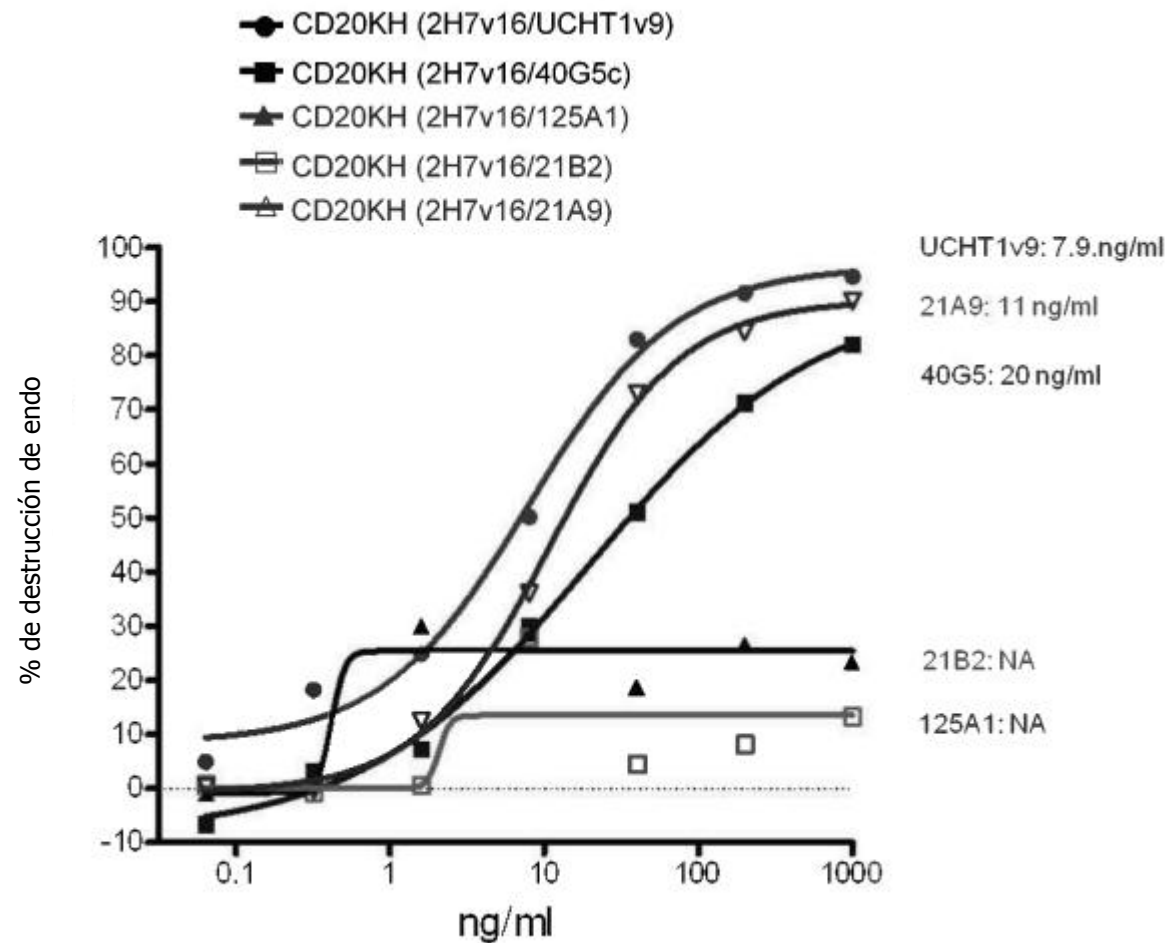


200.000PBMC solamente, 24 horas.

Figura 47A

Donante n.º 1

Destrucción de endo B



200.000 huPBMC por pozo, 24 horas.

Figura 47B

Donante n.º 1

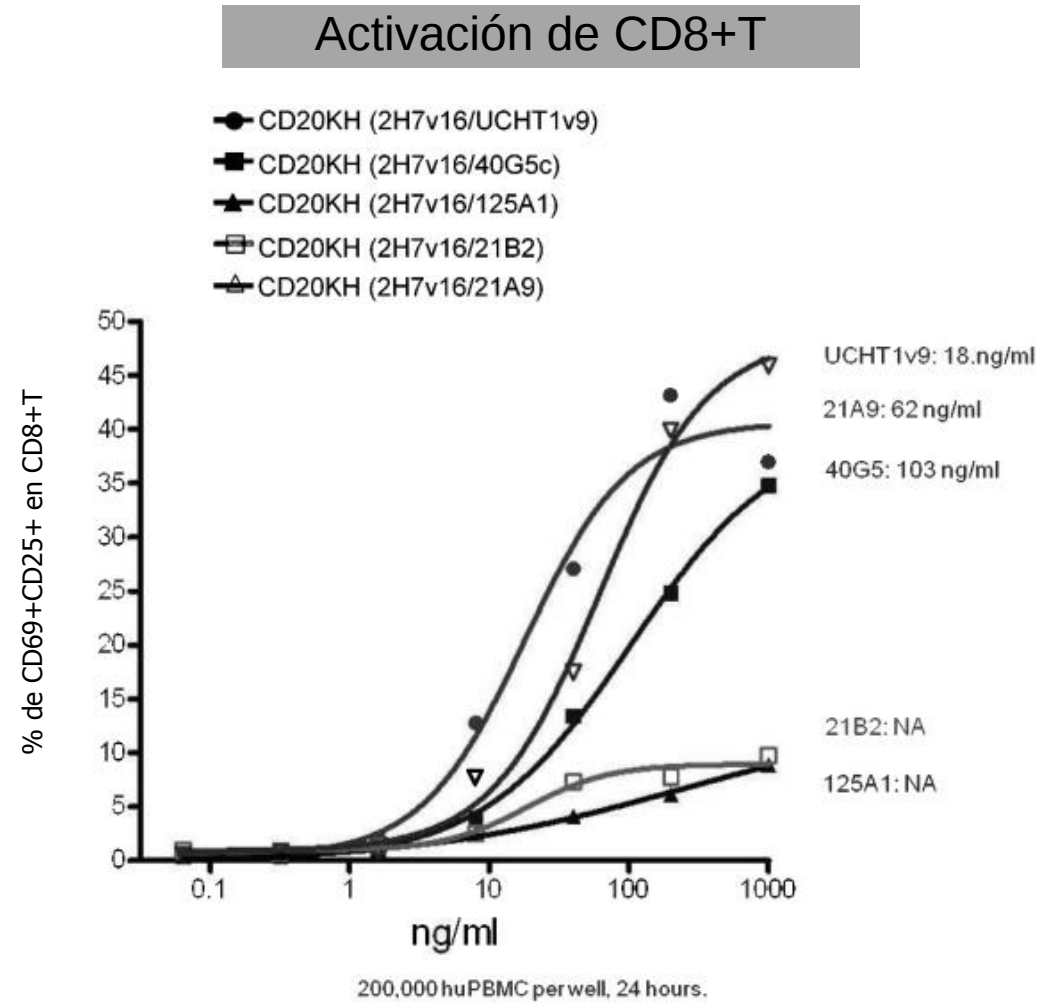
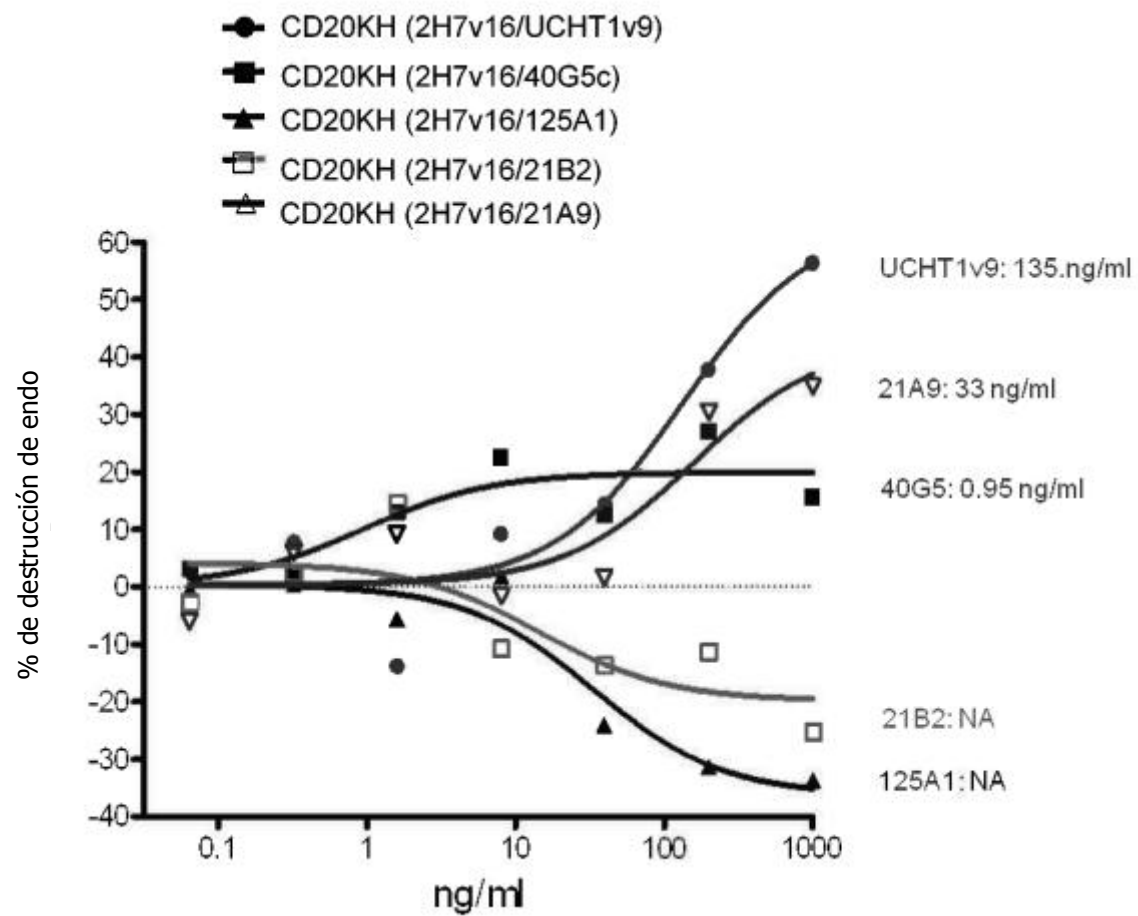


Figura 48A

Donante n.º 2

Destrucción de endo B

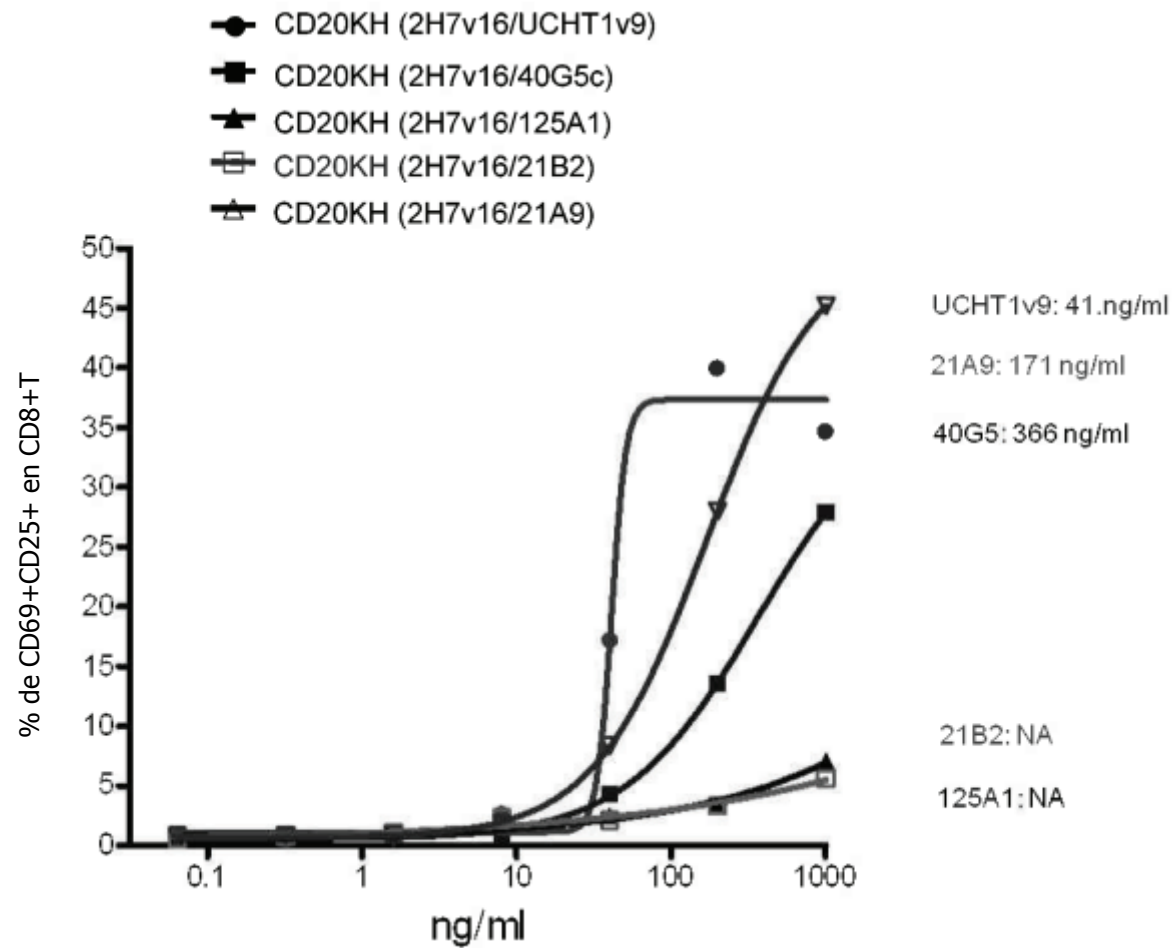


200.000 huPBMC por pozo, 24 horas.

Figura 48B

Donante n.º 2

Activación de CD8+T



200.000 huPBMC por pozo, 24 horas.

Figura 49

2H7v16	SP34v52	K&H	alto
2H7v16	40G5c	K&H	alto
2H7v16	38E4c, 38E4V1-V9	K&H	alto
2H7v16	21B2	K&H	muy bajo
2H7v16	125A1	K&H	muy bajo
2H7v16	21A9	K&H	alto

Figura 50

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo humanizado alineado con K1H3



Cadena pesada: Anticuerpo humanizado alineado con K1H3

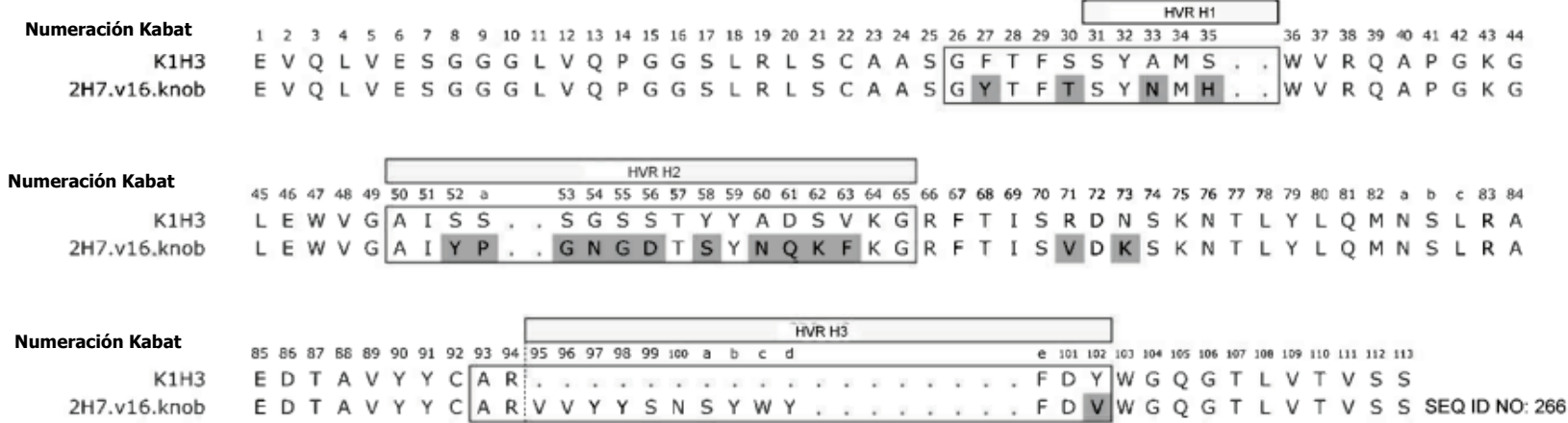
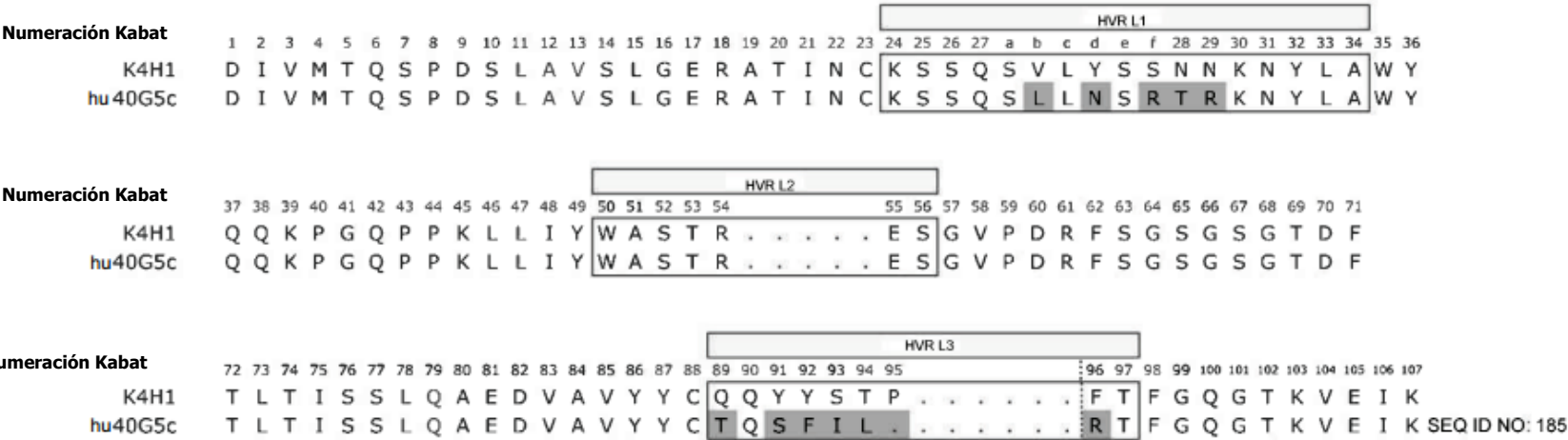


Figura 51

Cadena liviana, Kappa: Anticuerpo humanizado alineado con K4H1



Cadena pesada: Anticuerpo humanizado alineado con K4H1



Figura 52A

Análisis de control de calidad
para CD20 TDB

Análisis SEC: Sin agregados

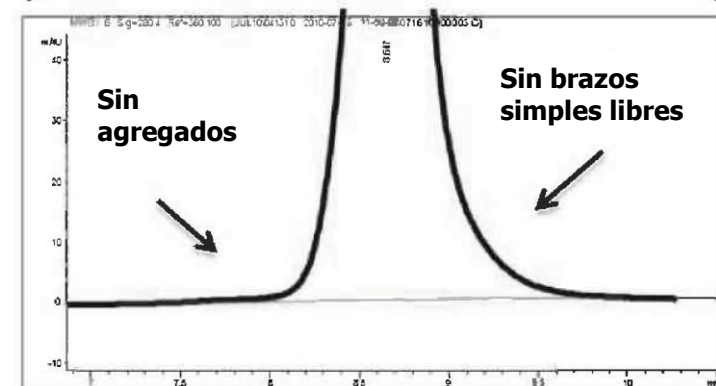
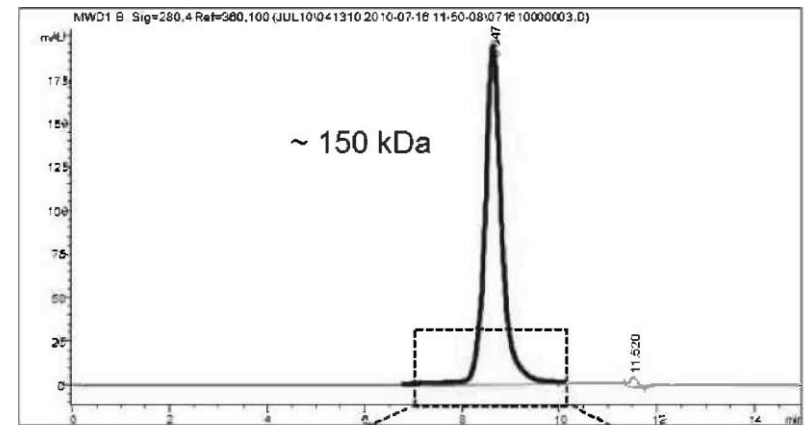
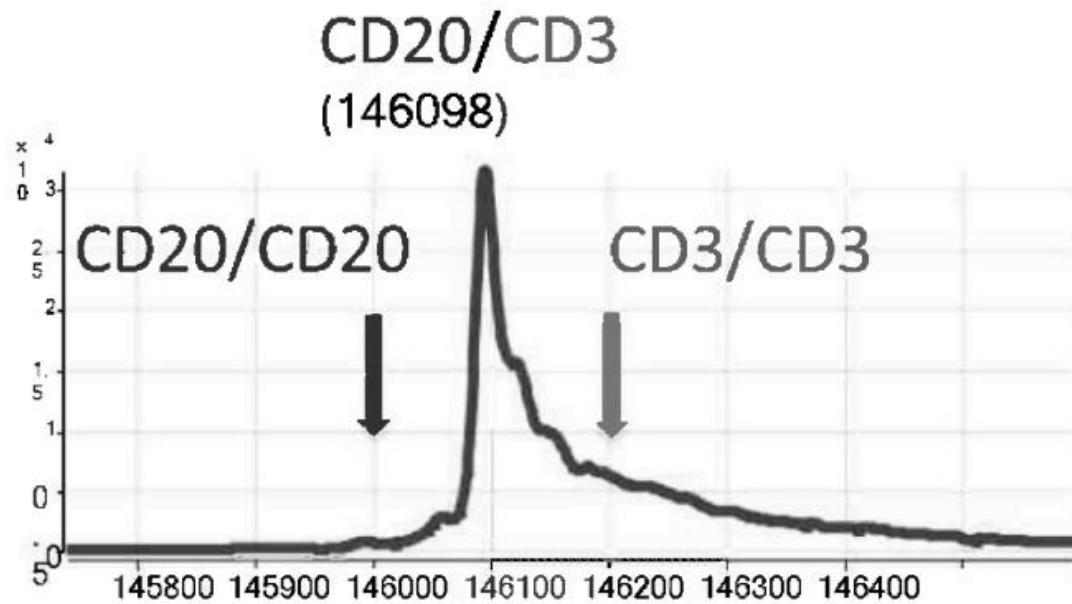


Figura 52B

Análisis MS: Solo anticuerpos
hétero-dimétricos (Knob-hole) detectados



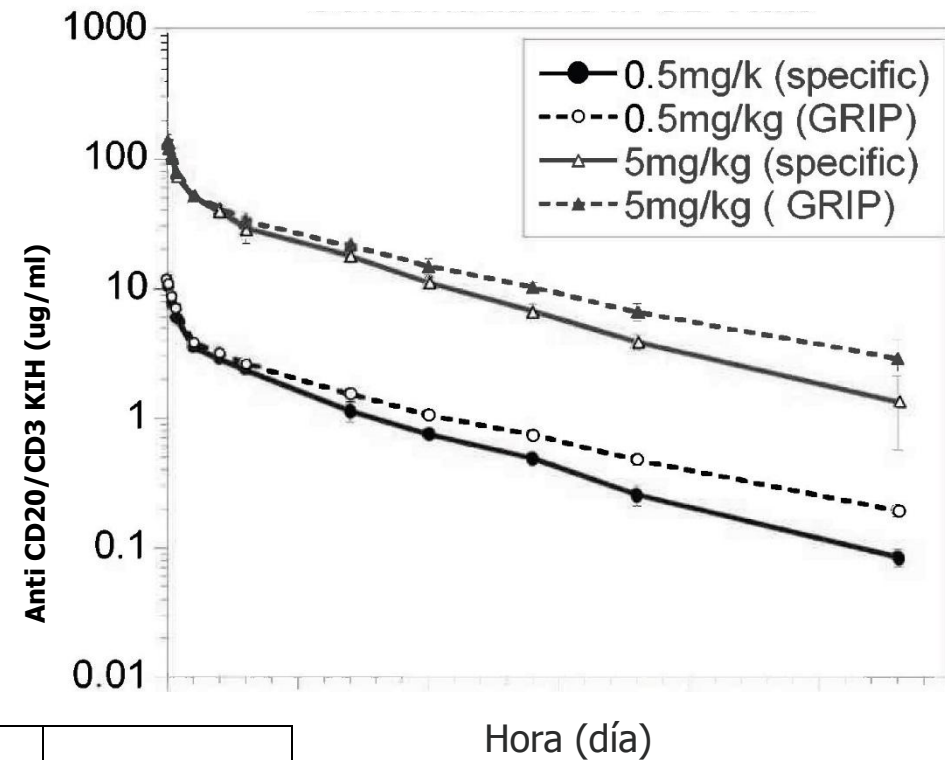
Recuentos vs. Masa deconvolutada (amu)

Figura 53A-53B

Análisis de farmacocinética en ratas para CD20 TDB

A

Concentraciones séricas en anti CD20/CD3 KIH en ratas SD



B

Dosis	Ensayo	Cmáx (ug/ml)	CL (ml/día/kg)	Beta HL (día)
0,5	AGARRE	12,0 + 0,600	14,1 ± 0,255	6,08 + 0,116
5	AGARRE	139 ± 20,6	10,5 ± 0,942	6,40 + 0,572
0,5	Específico	11,9 + 0,638	18,5 + 0,529	4,62 + 0,185
5	Específico	137 + 18,2	13,3 + 1,14	4,98 ± 0,400

Figura 54A-54B

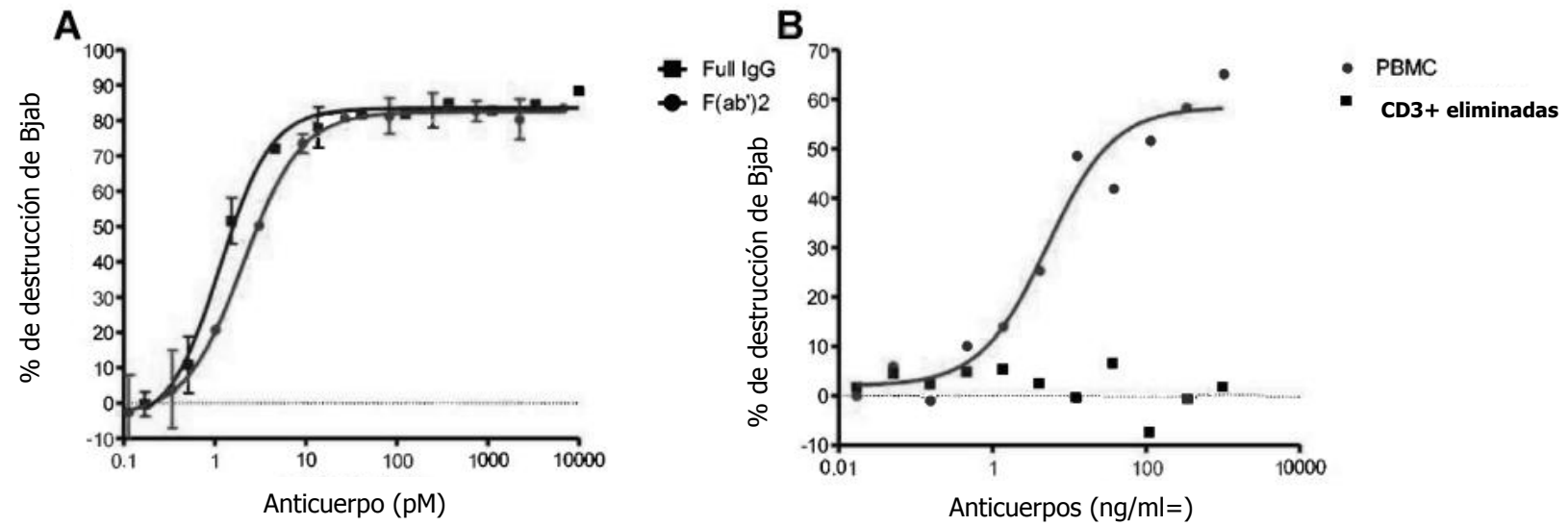


Figura 54C-54D

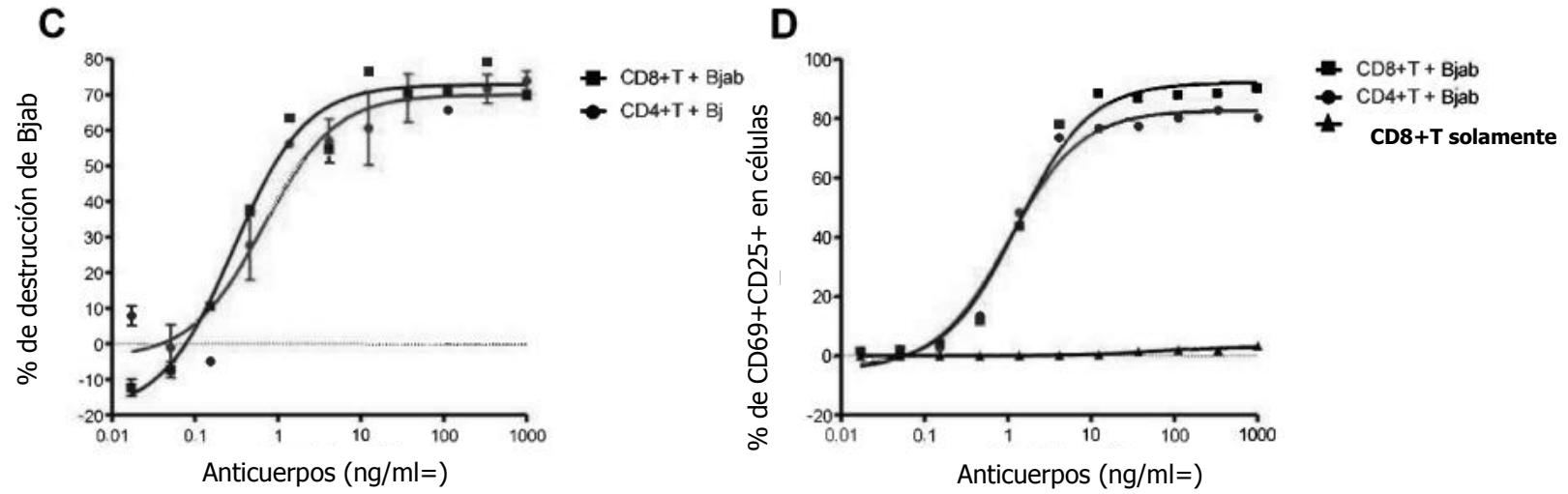


Figura 54E-54F

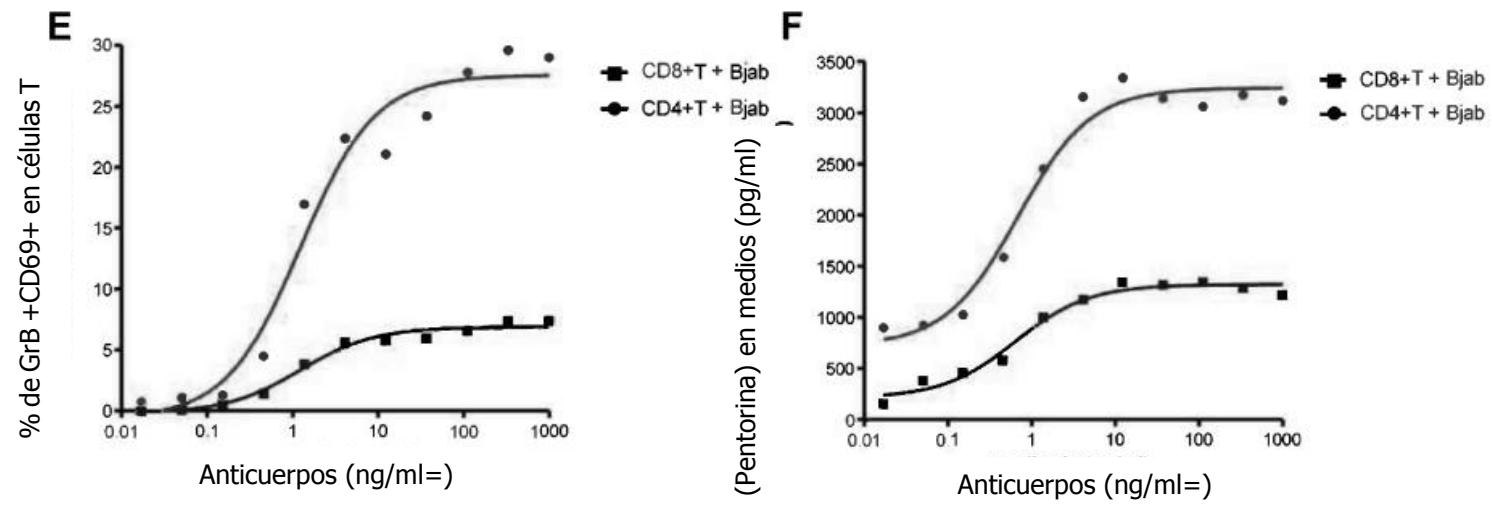


Figura 55

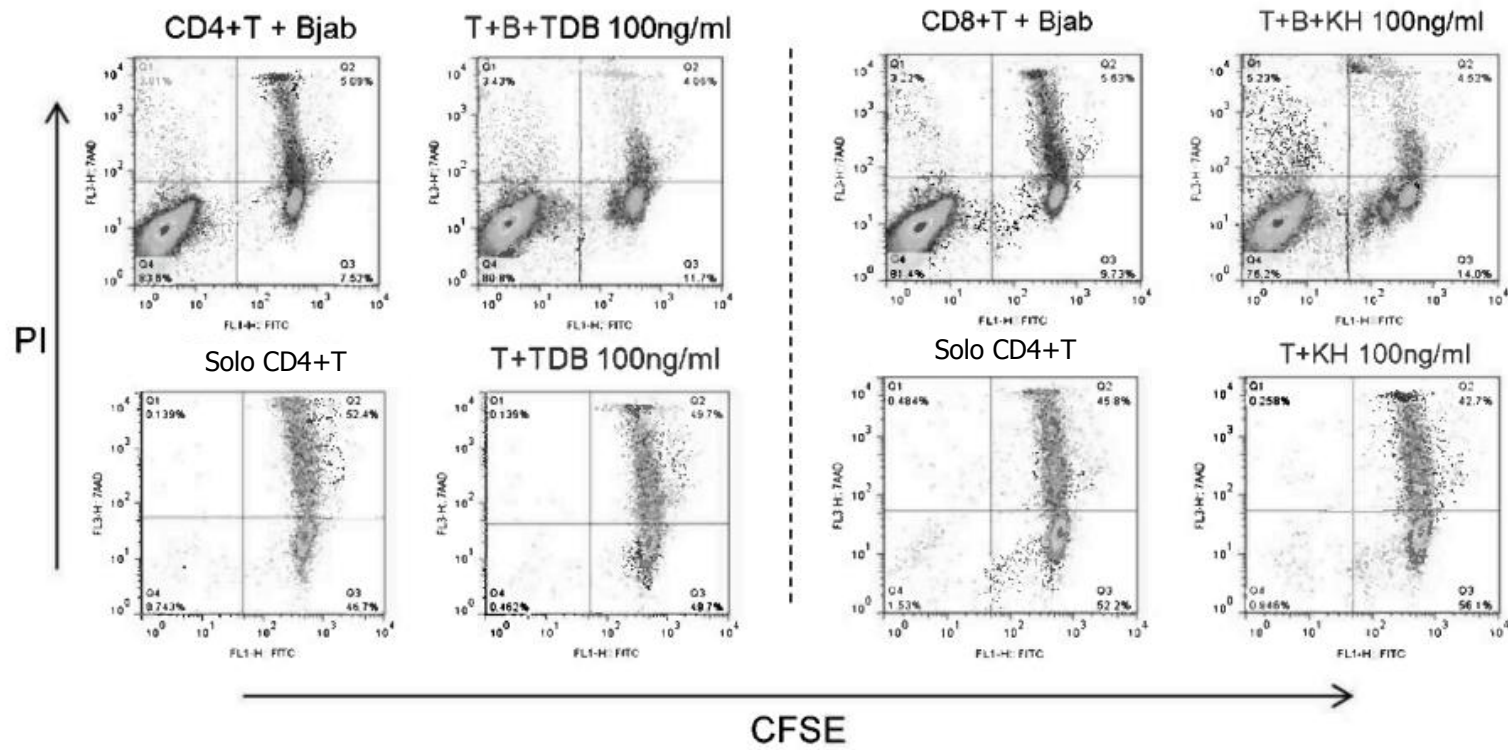


Figura 56A

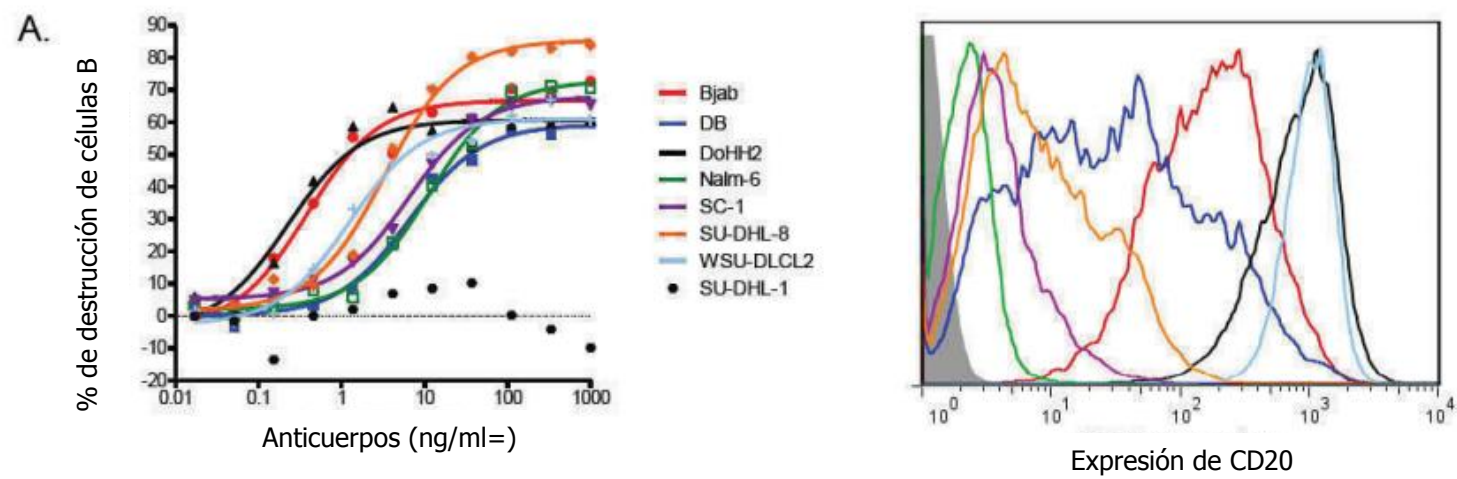
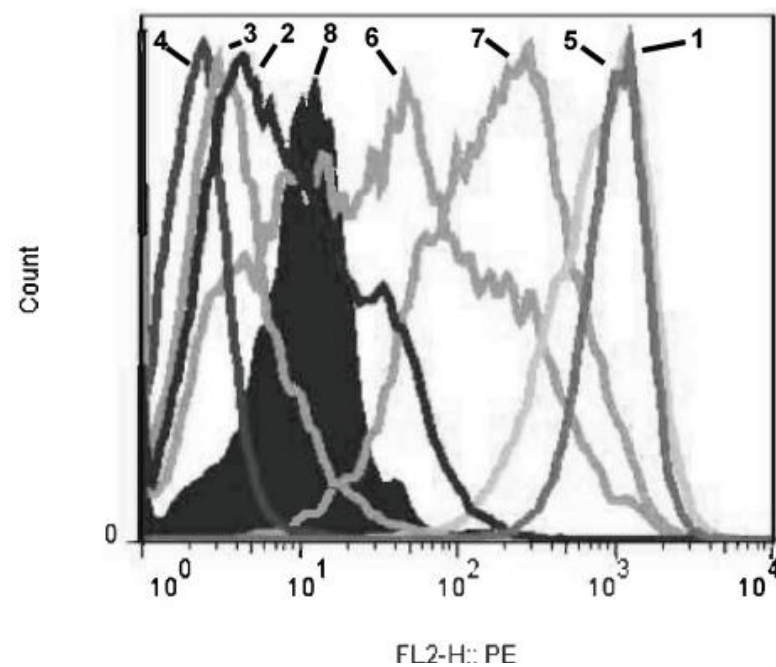


Figura 56B



	Número de muestra	Mean , FL2-H
1	LS20110307-WSU-DLCL2-CD20PE.001	1081
2	LS20110307-SU-DHL-8-CD20PE.001	17.4
3	LS20110307-SC-1-CD20PE.001	6.03
4	LS20110307-Nalm-6-CD20PE.001	2.73
5	LS20110307-DoHH2-CD20PE.001	942
6	LS20110307-DB-CD20PE.001	107
7	LS20110307-Bjab-CD20PE.001	284
8	LS20110307-PBMC-CD20PE.001	16.9

Figura 56C

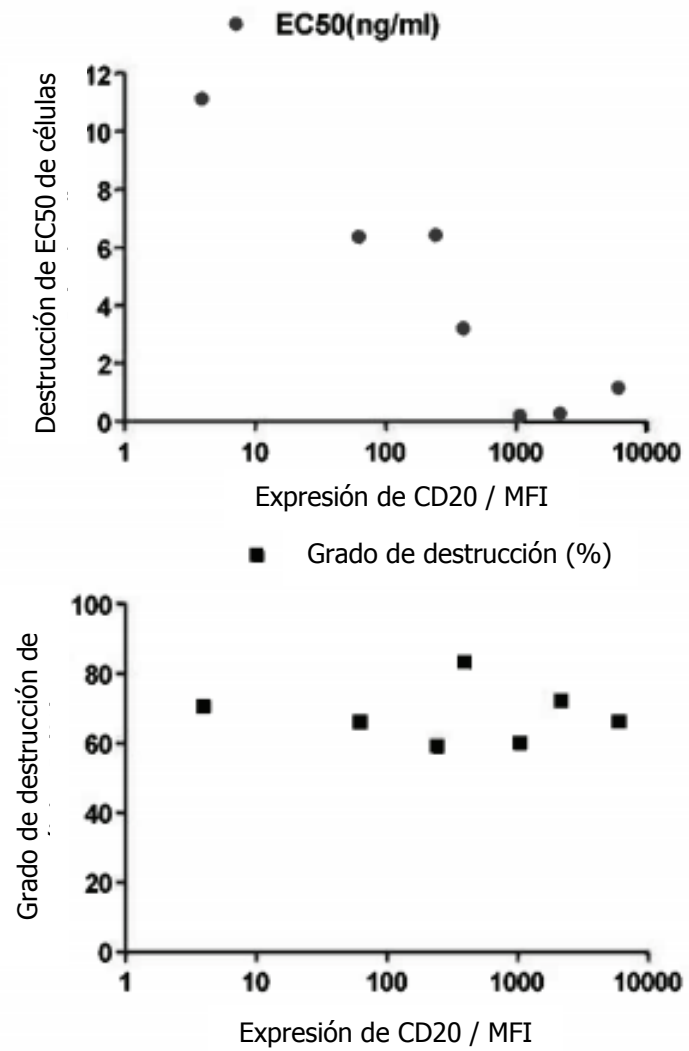


Figura 56D-56E

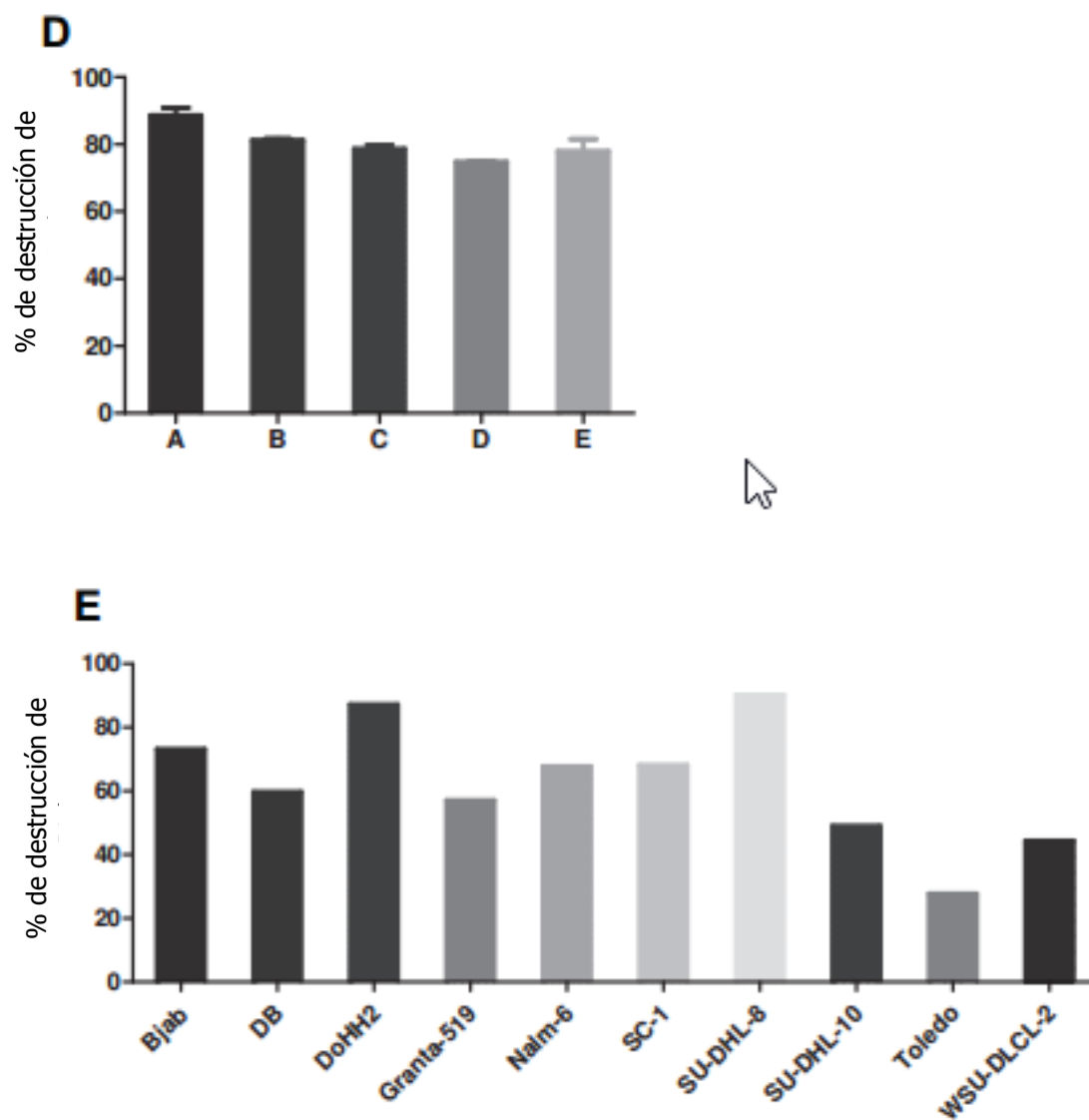


Figura 56F

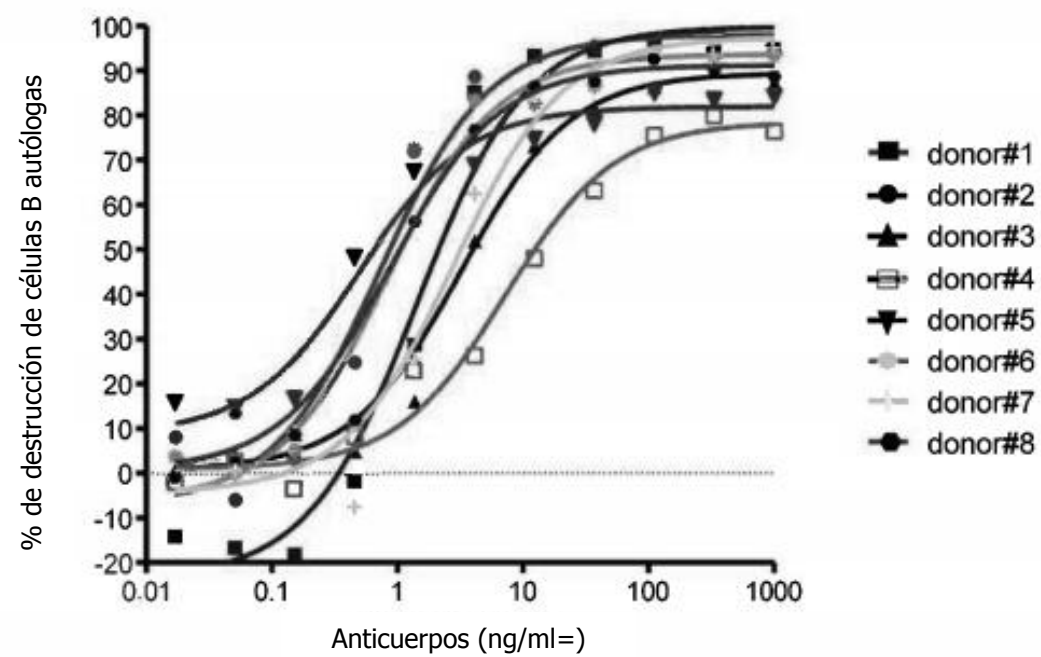


Figura 56G

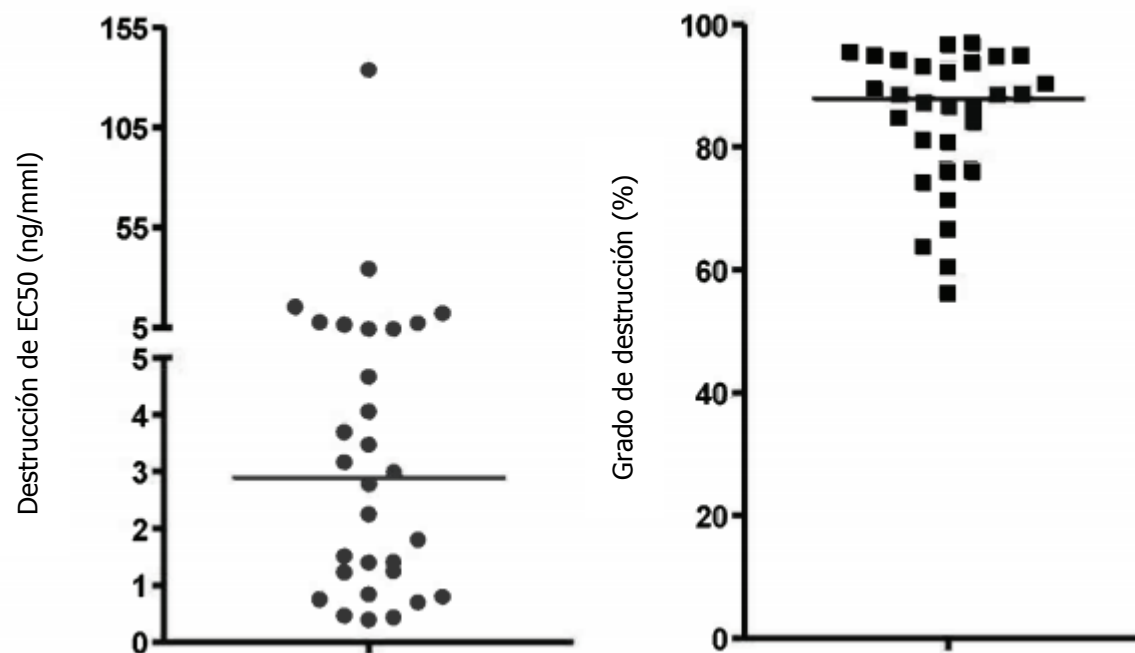


Figura 56H

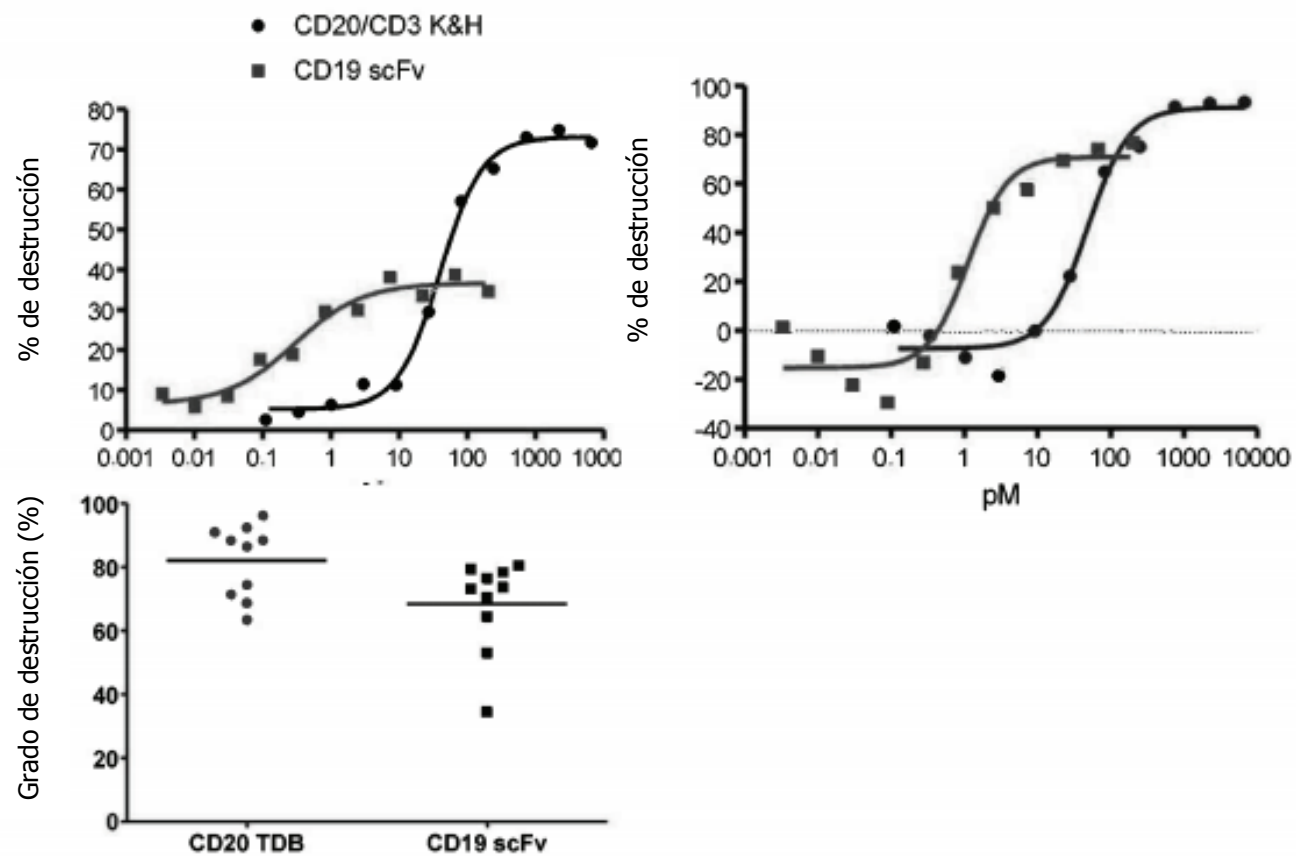
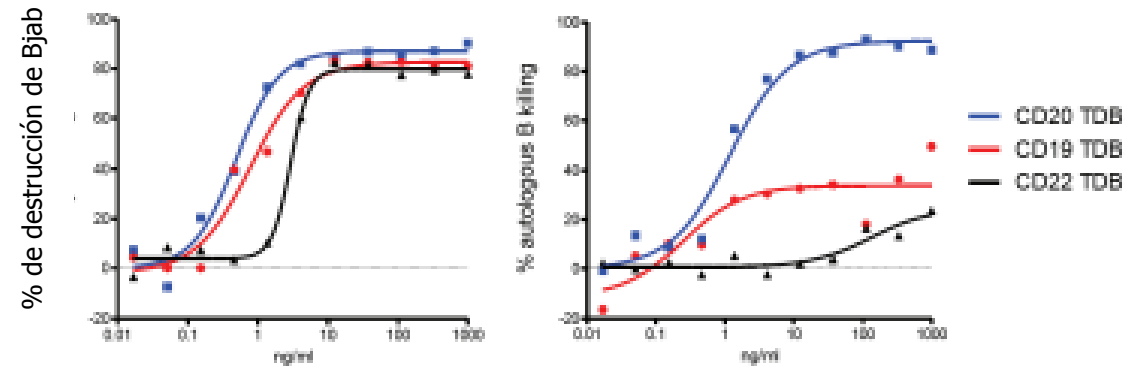


Figura 56I

Anti-CD20 TDB, anti-CD19 TDB y anti-CD22 TDB



Anti-CD20 TDB, anti-CD79s TDB y anti-CD79b TDB

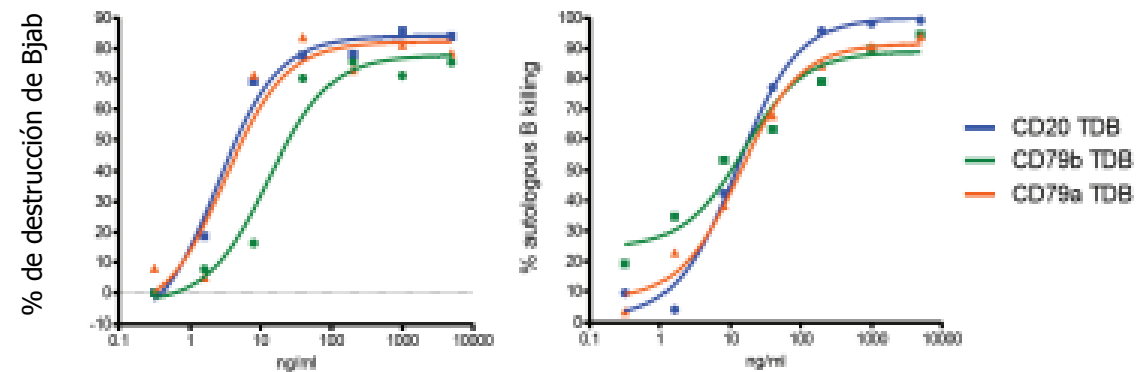


Figura 57A

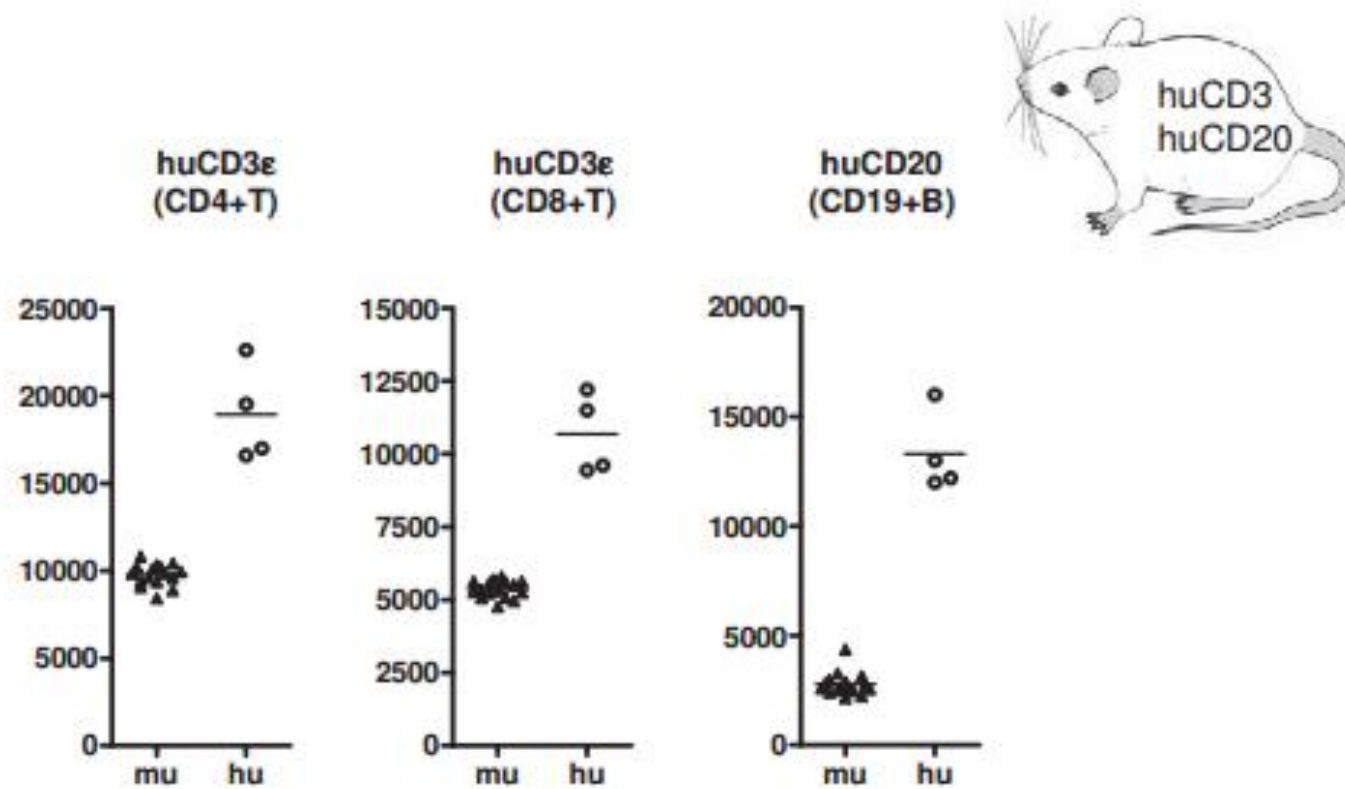


Figura 57B-57C

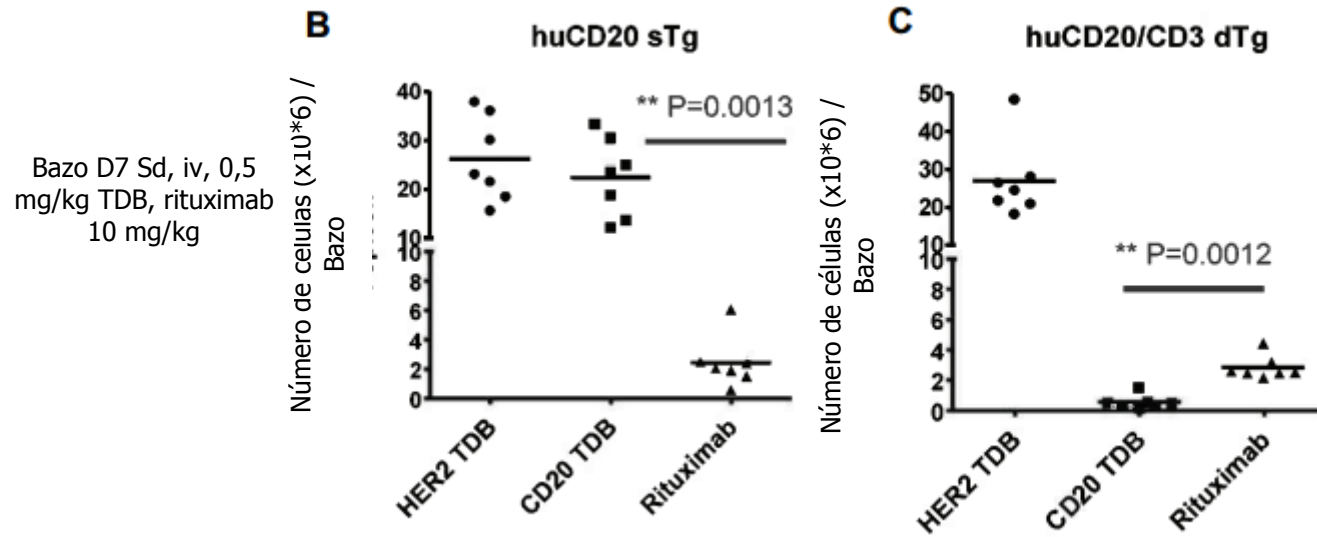


Figura 58A

**Respuesta a la dosis: Células B
en la sangre**

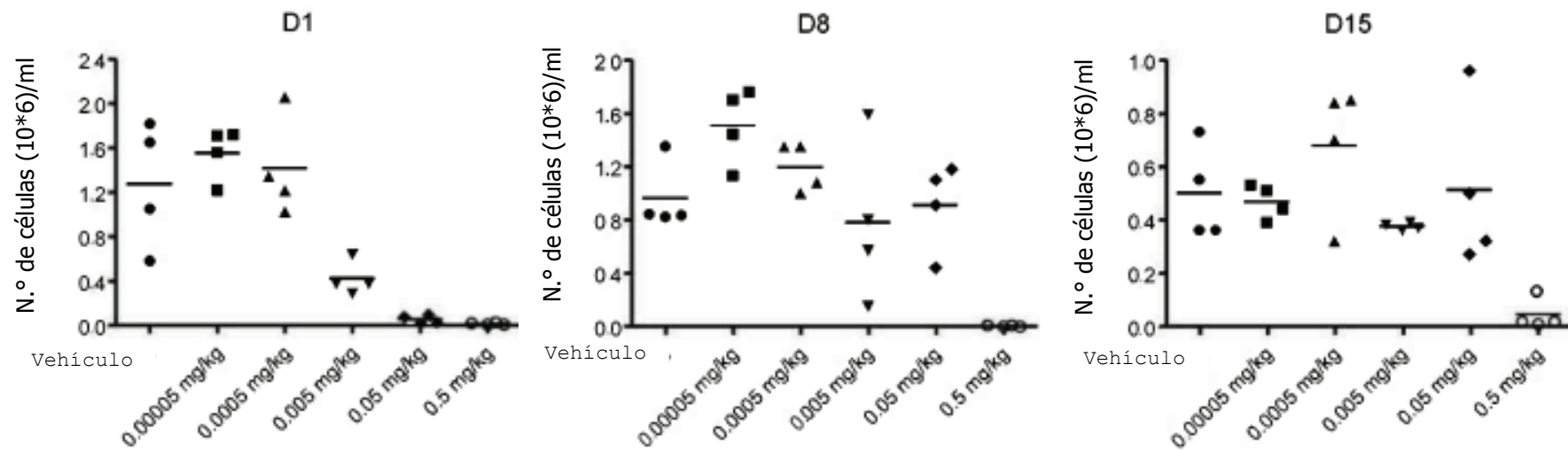


Figura 58B

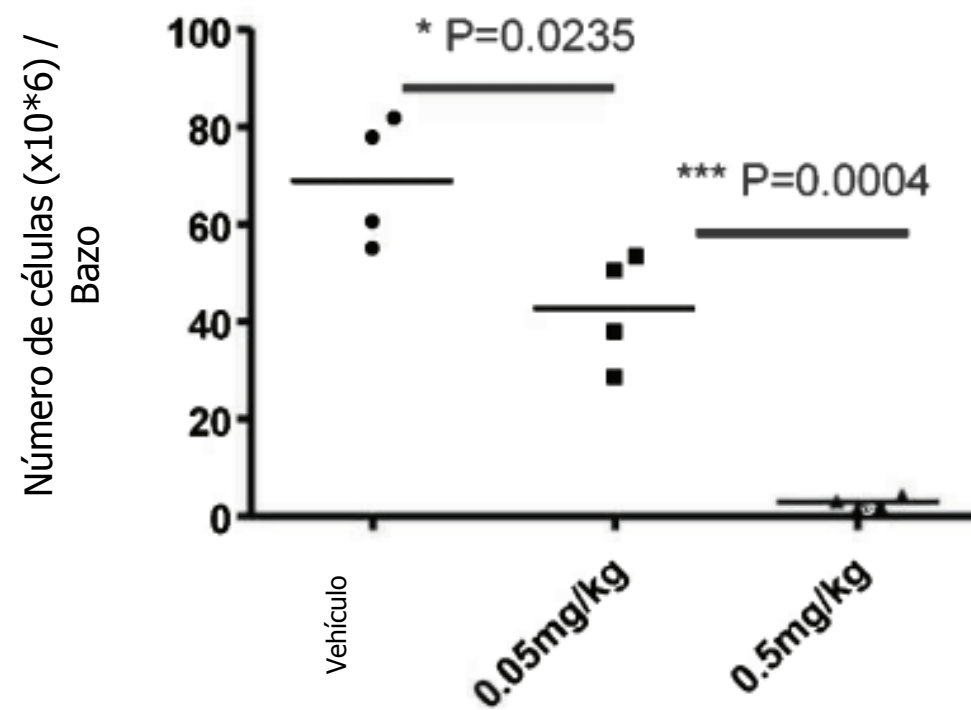


Figura 58C-58D

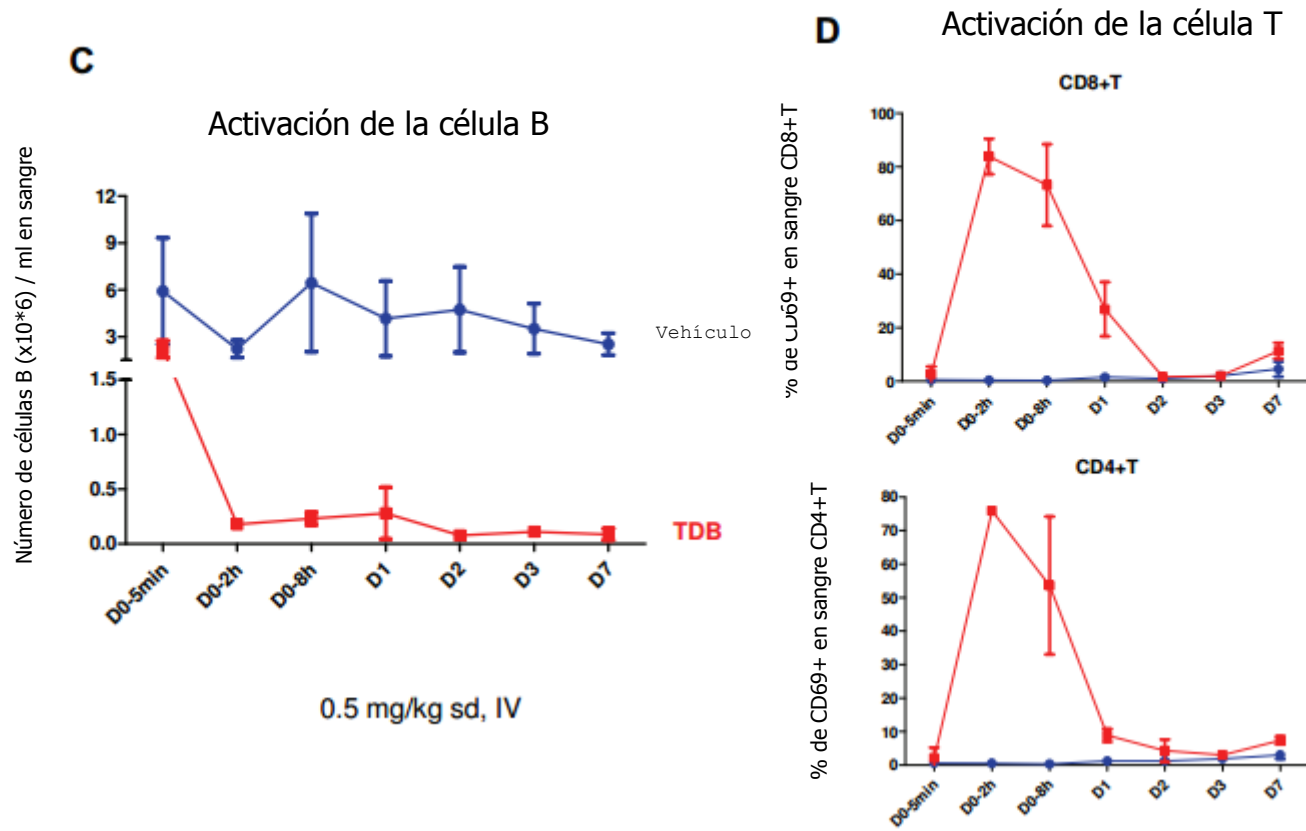


Figura 59A

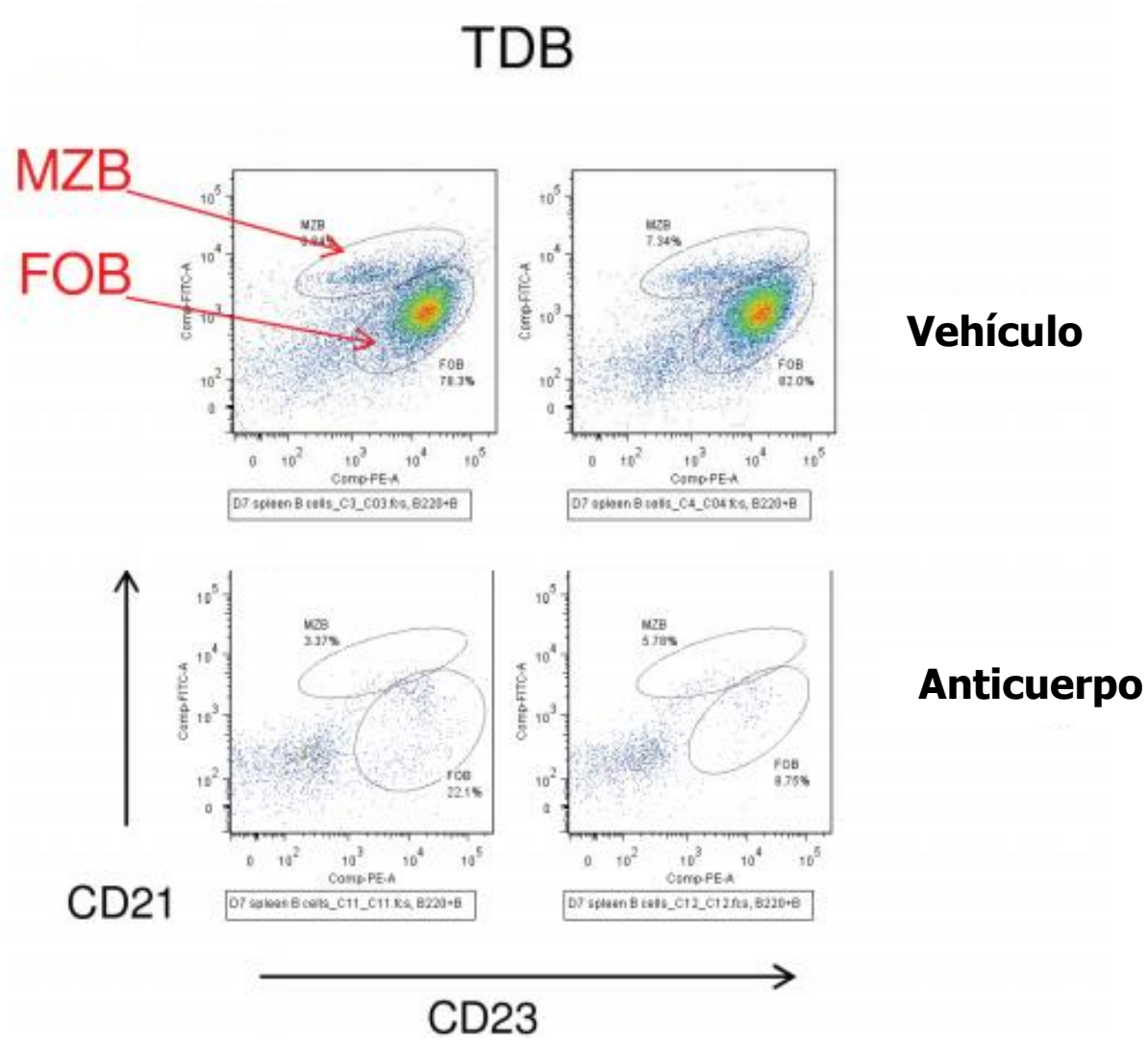


Figura 59B-59E

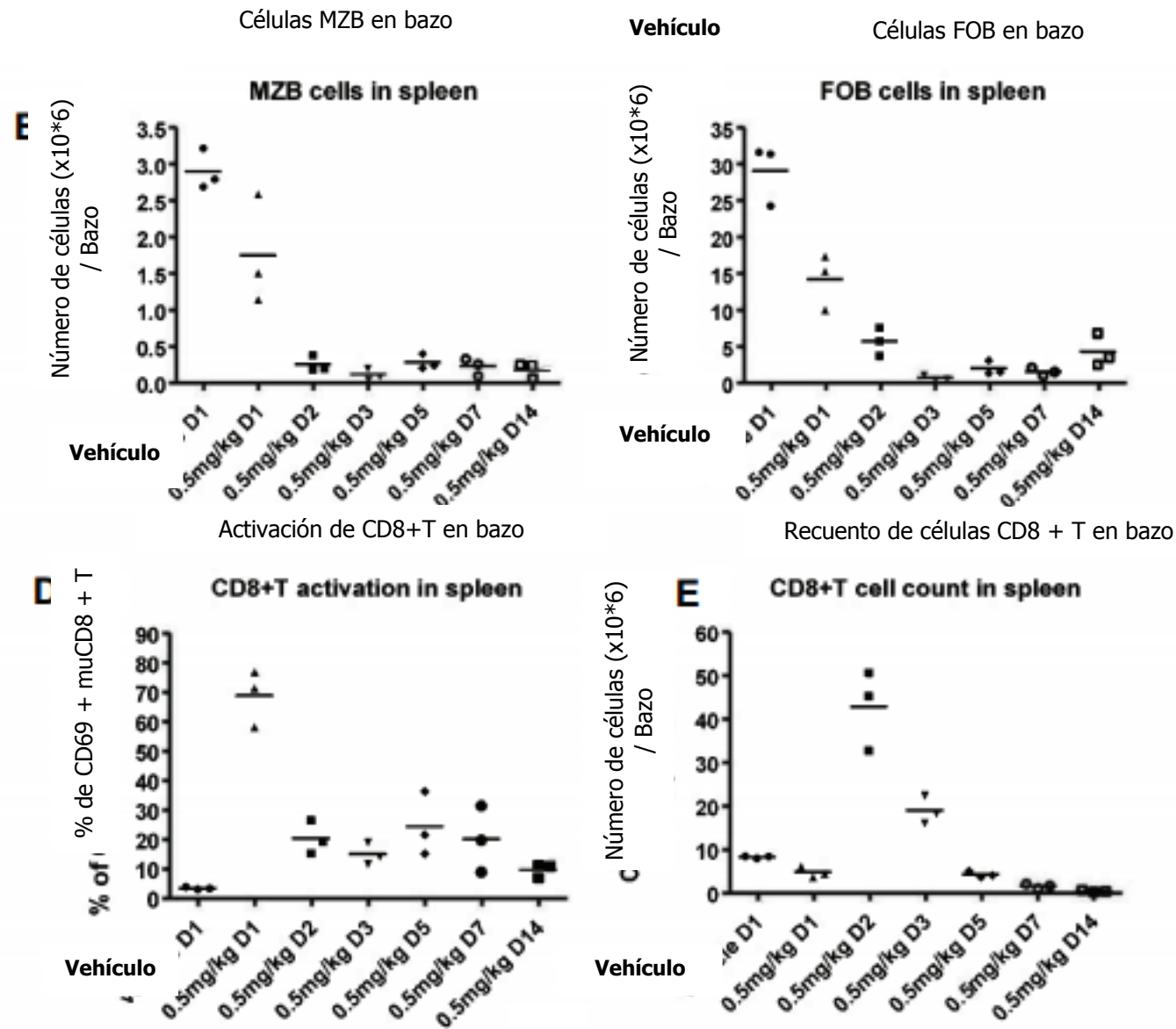


Figura 60A

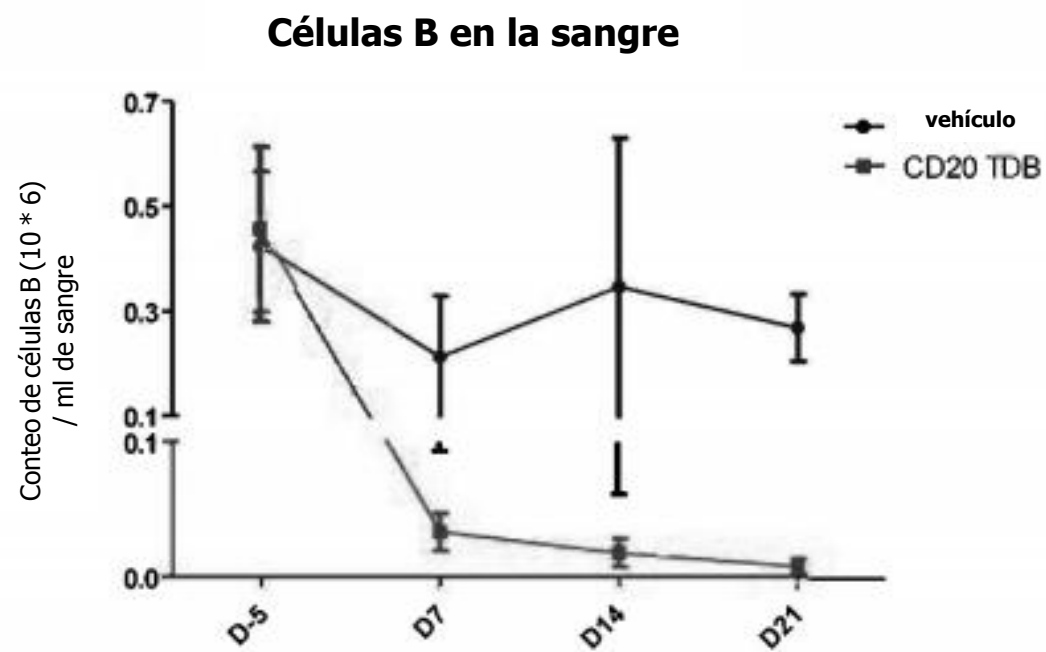


Figura 60B

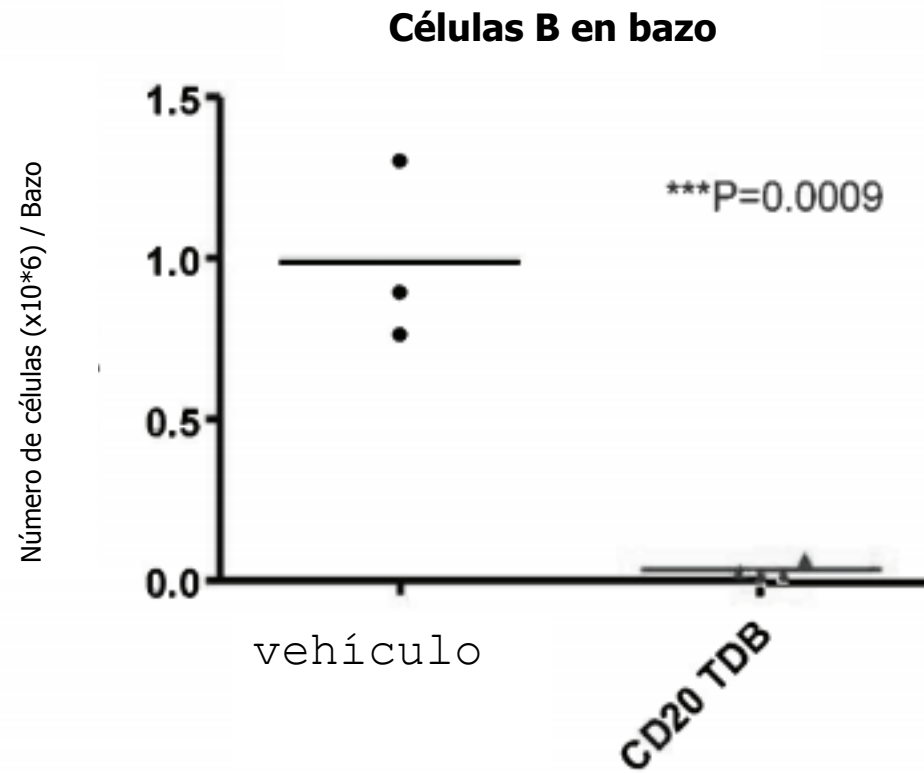
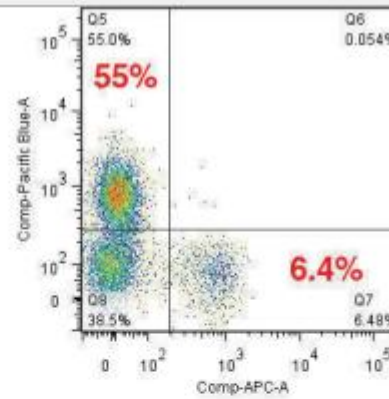


Figura 60C

**Cociente de
T:B bajo
controlado**



**Proliferación
de células T
sobre el
tratamiento
(D7, sangre)**

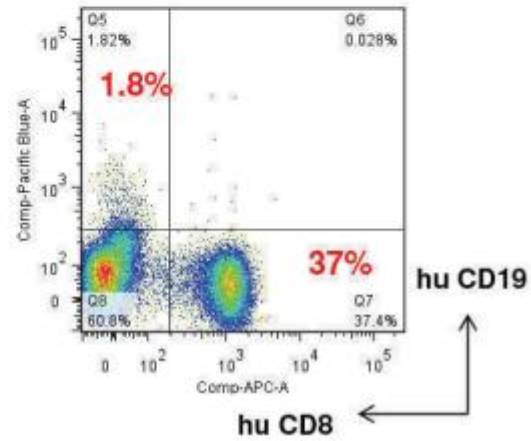


Figura 60D

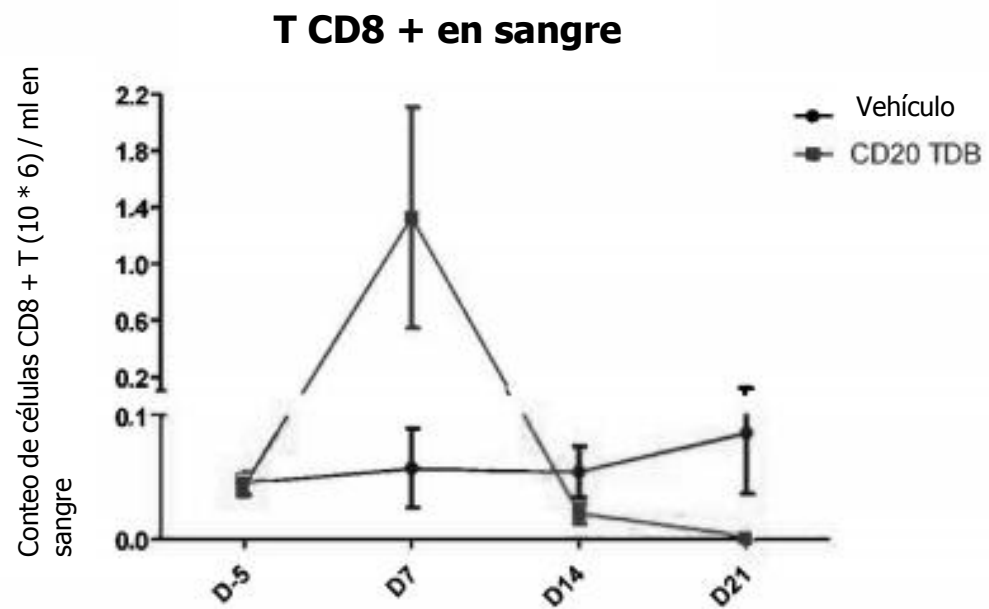
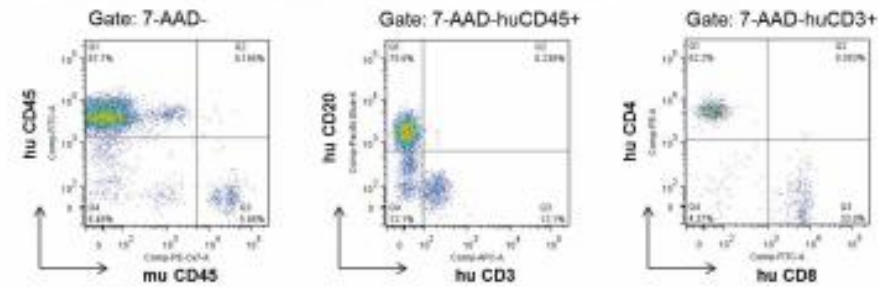


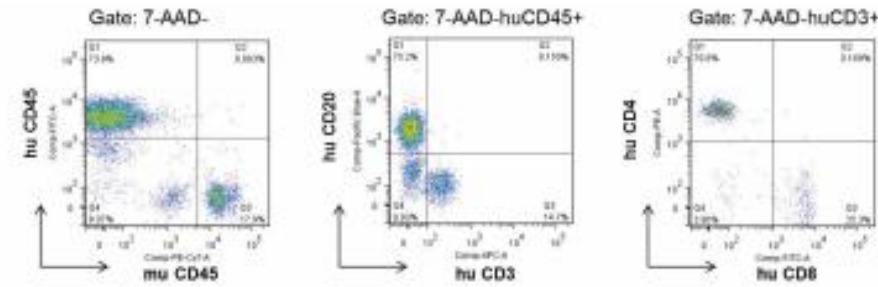
Figura 60E-60F

E

N.º 43: 76% huCD20 + B, 4,0% huCD8 + T y 7.5% huCD4 + T de células huCD45



N.º 46: 76% huCD20 + B, 3,7% huCD8 + T y 10% huCD4 + T de células huCD45



F

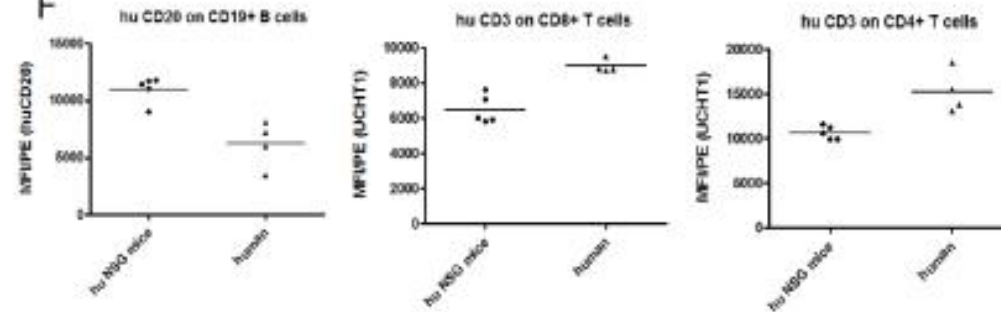


Figura 61A-61B

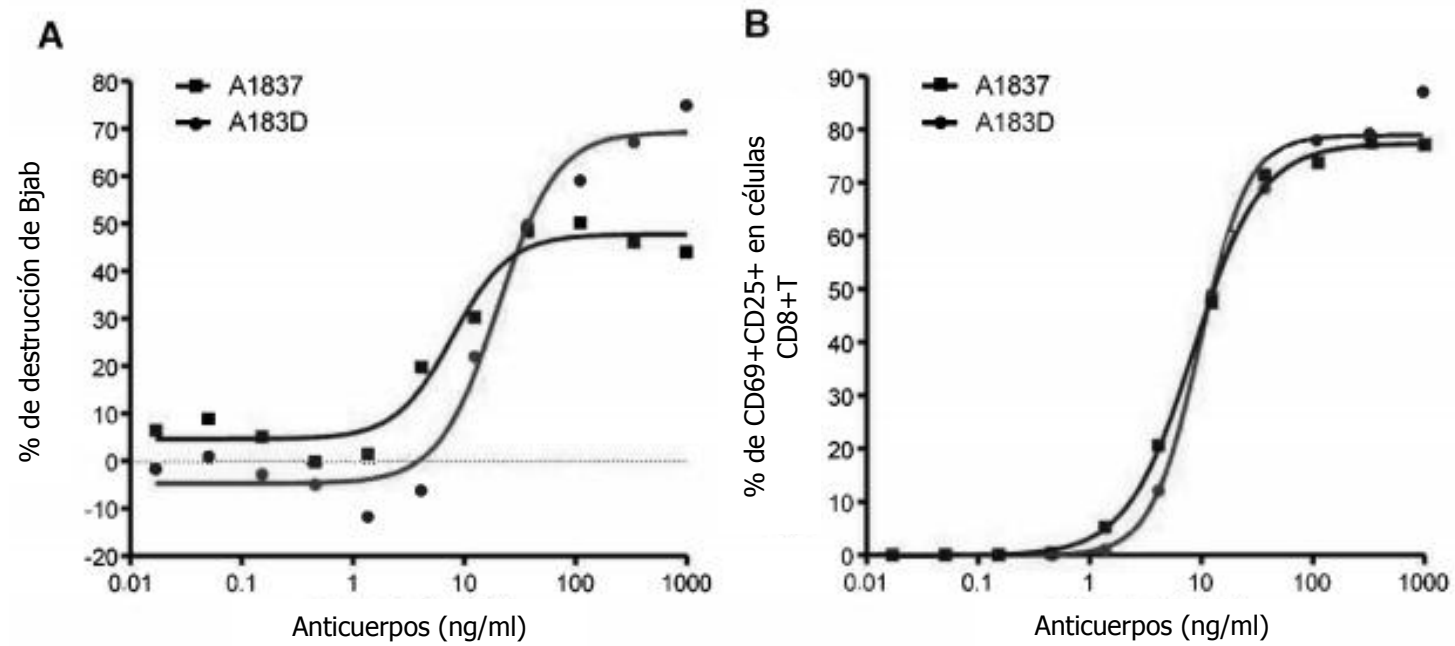


Figura 61C

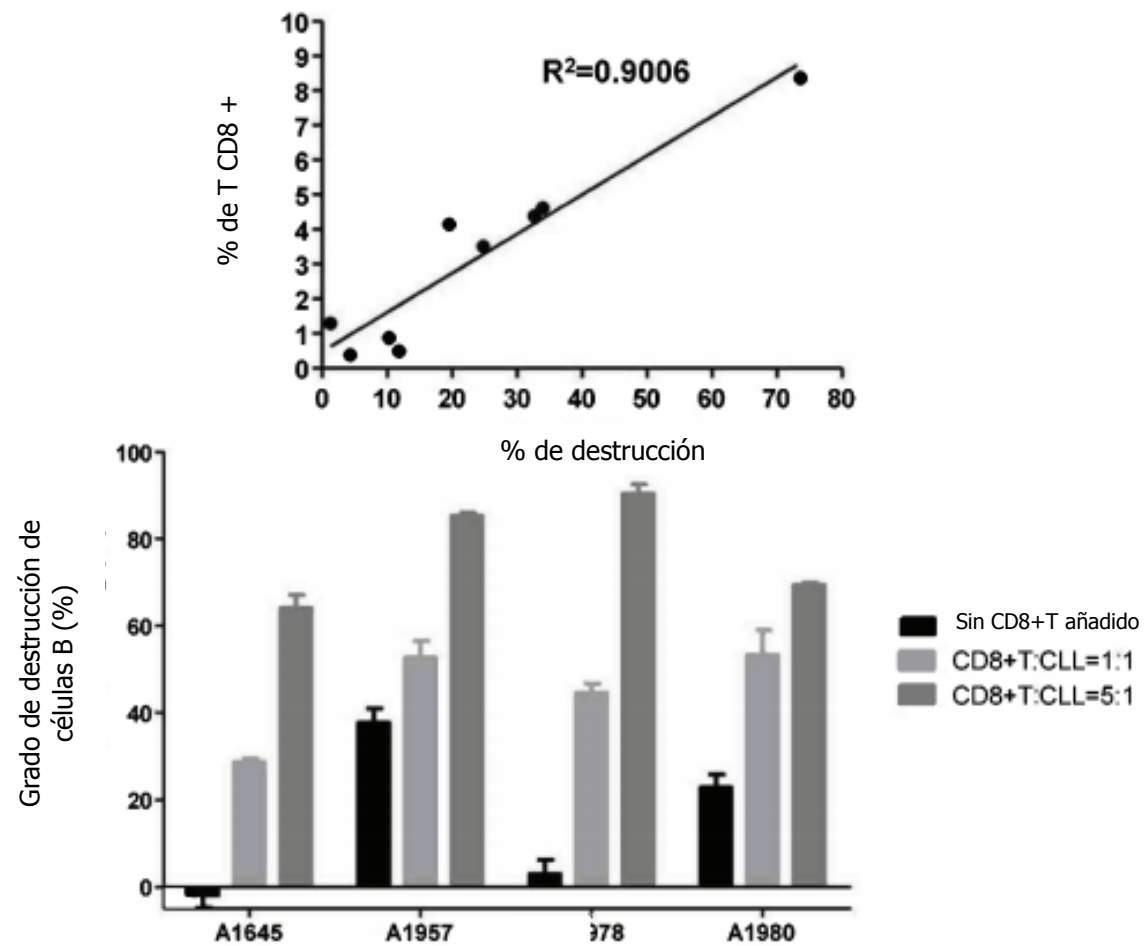


Figura 62A

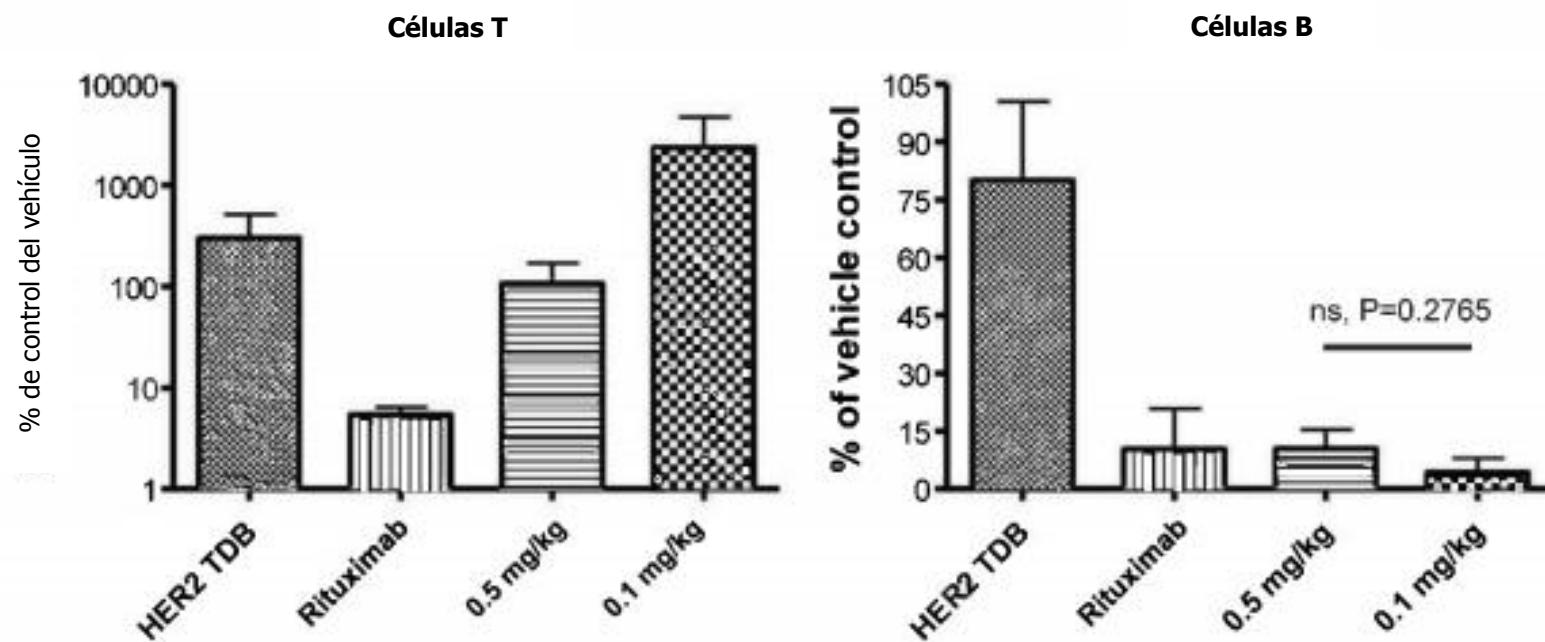


Figura 62B

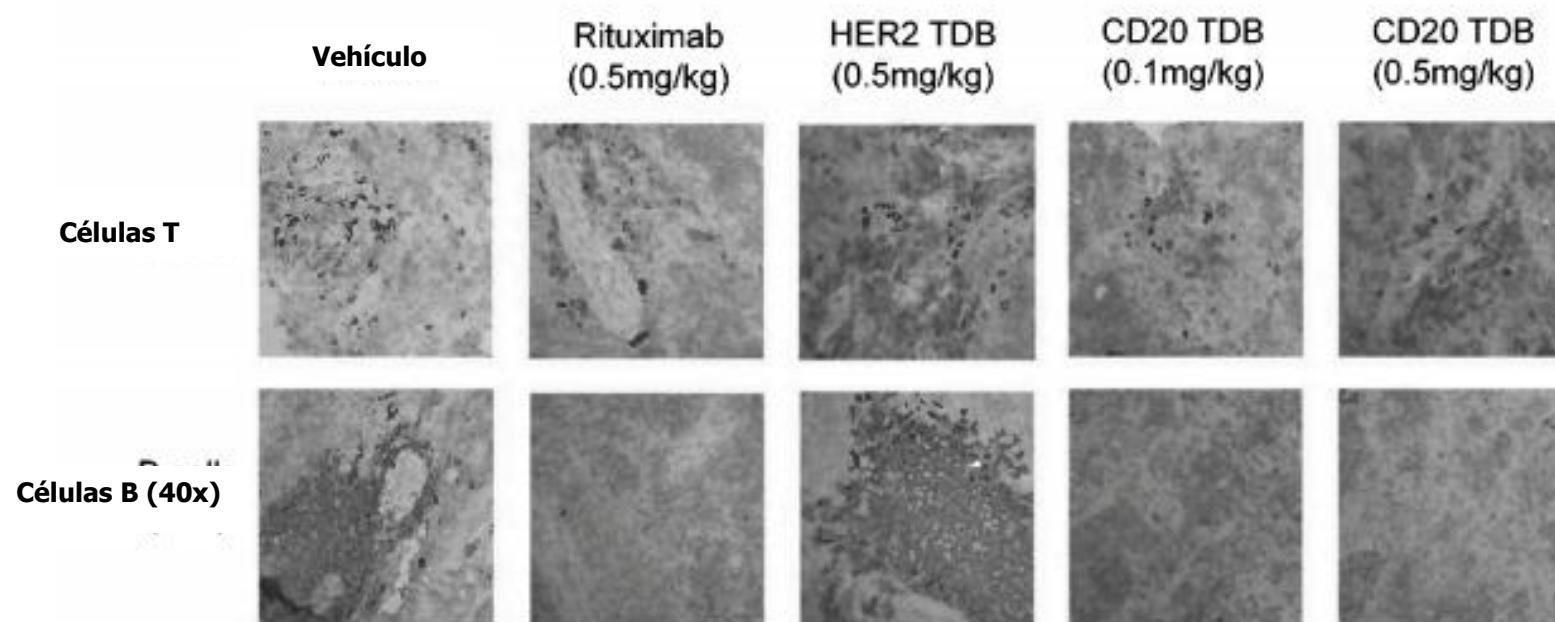


Figura 63

Bjab xenoinjerto

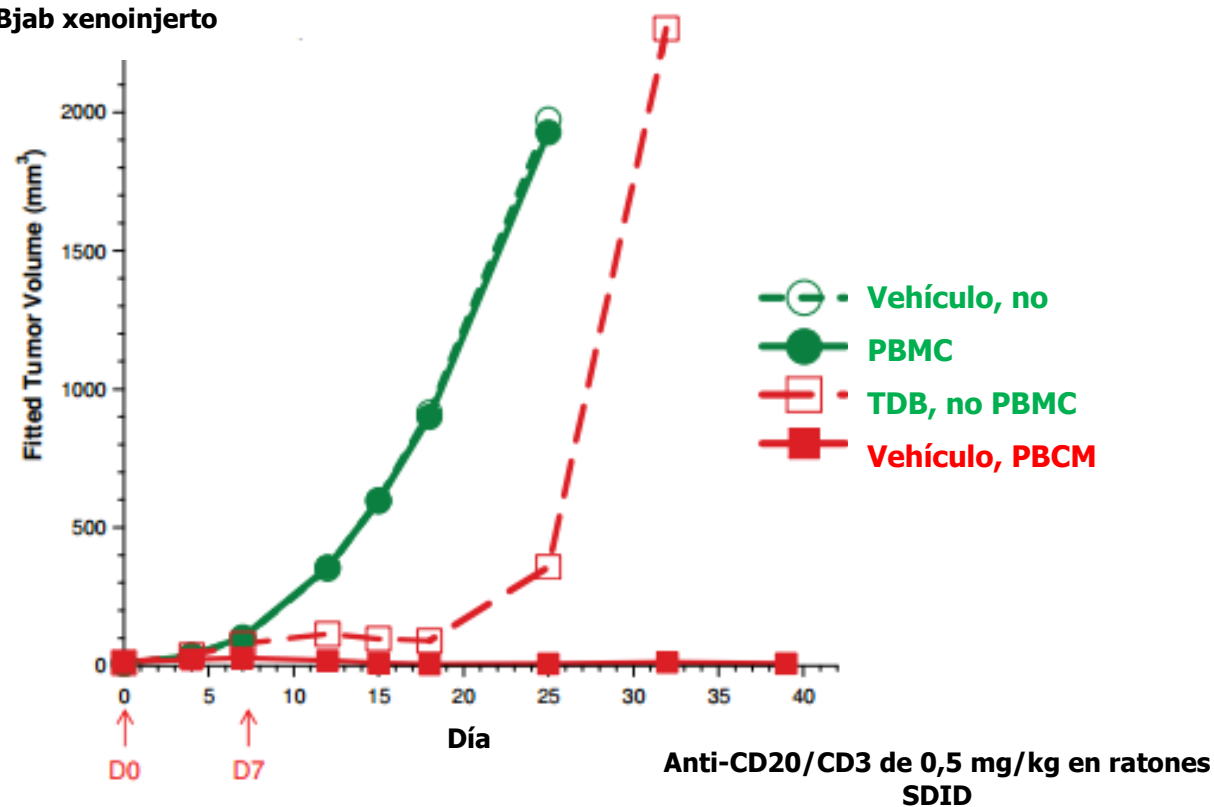


Figura 64A

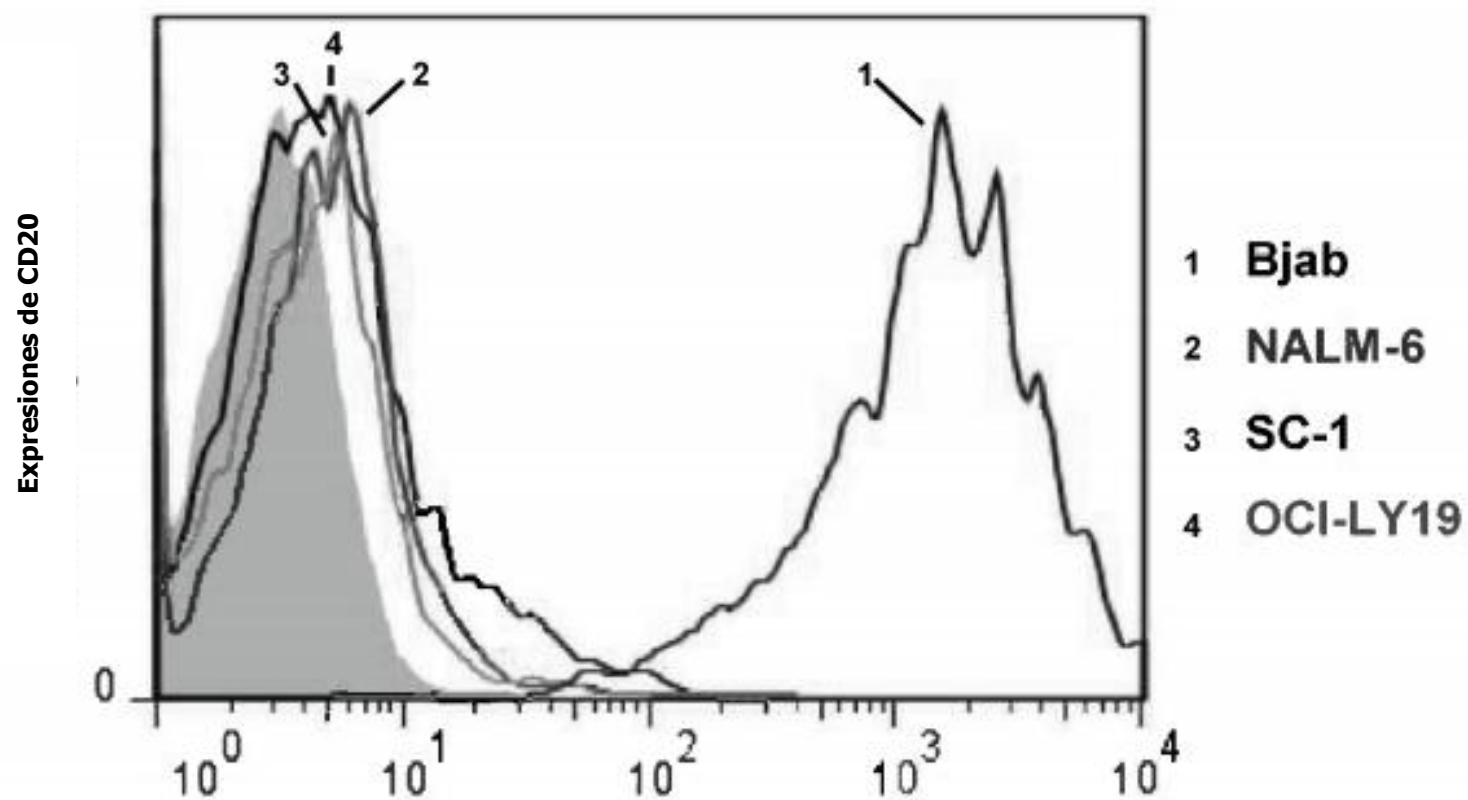


Figura 64B

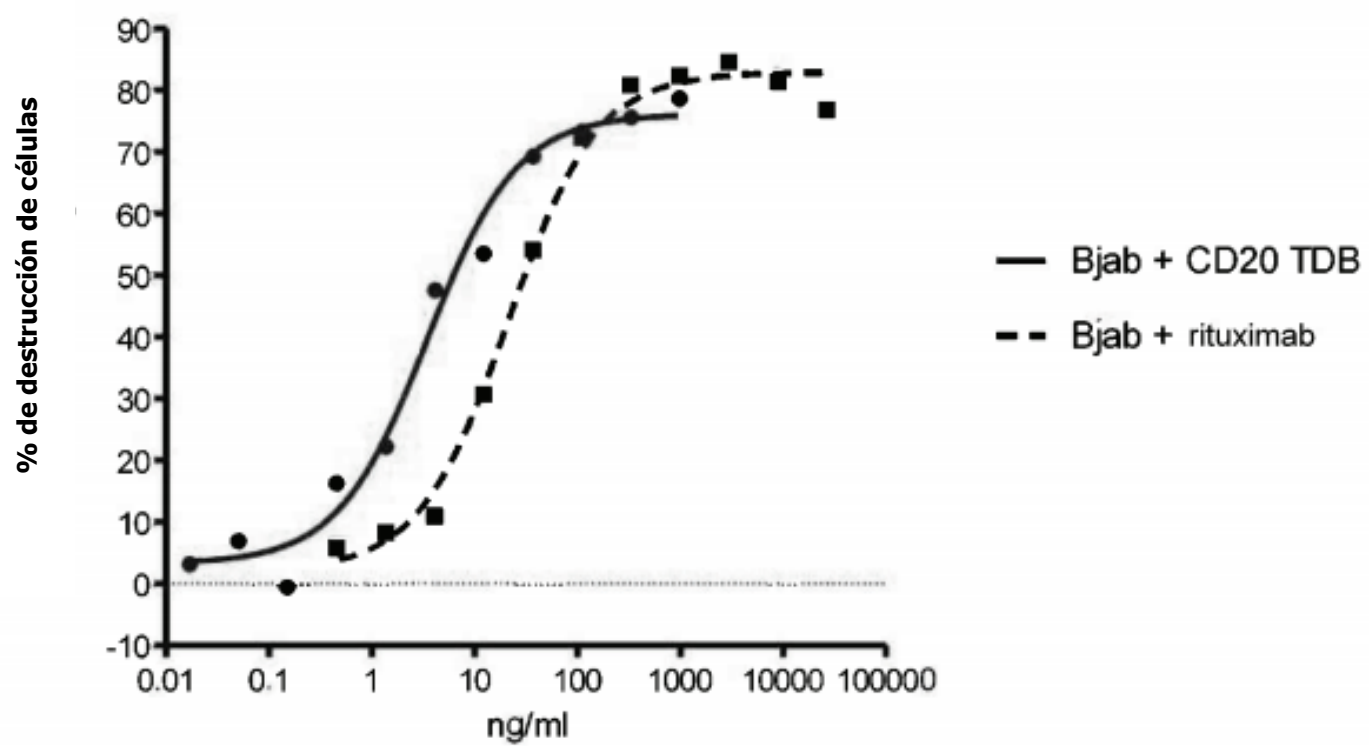


Figura 64C

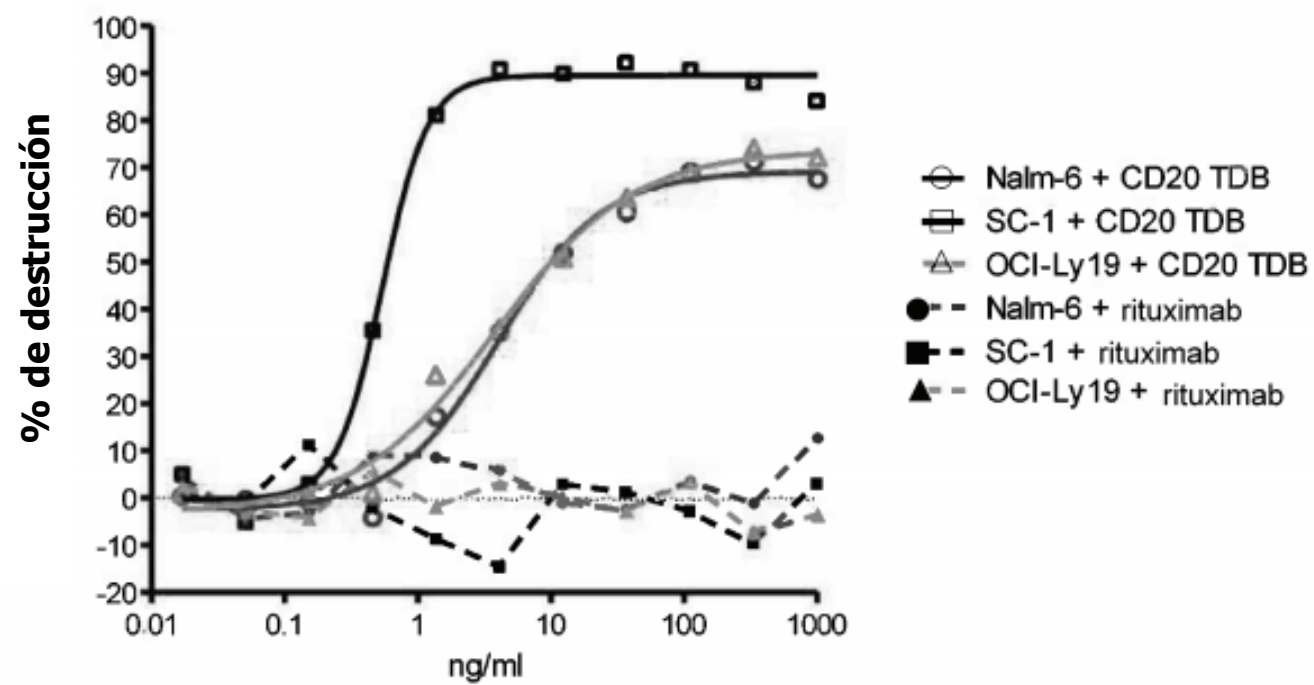


Figura 64D

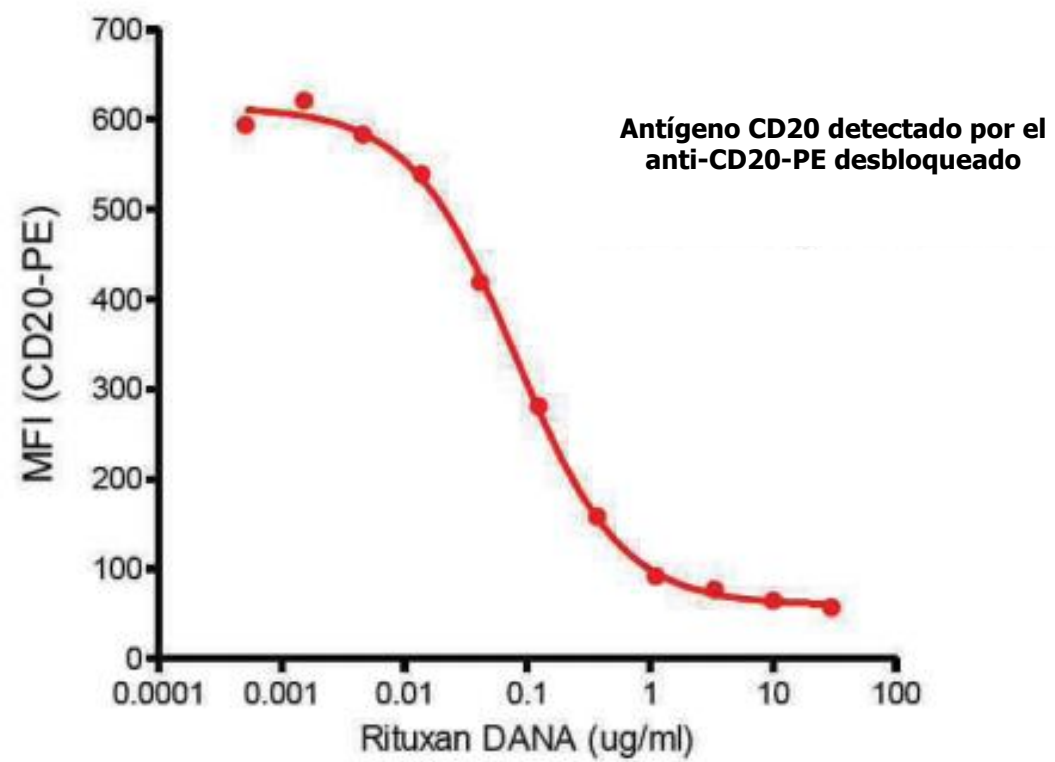


Figura 65A

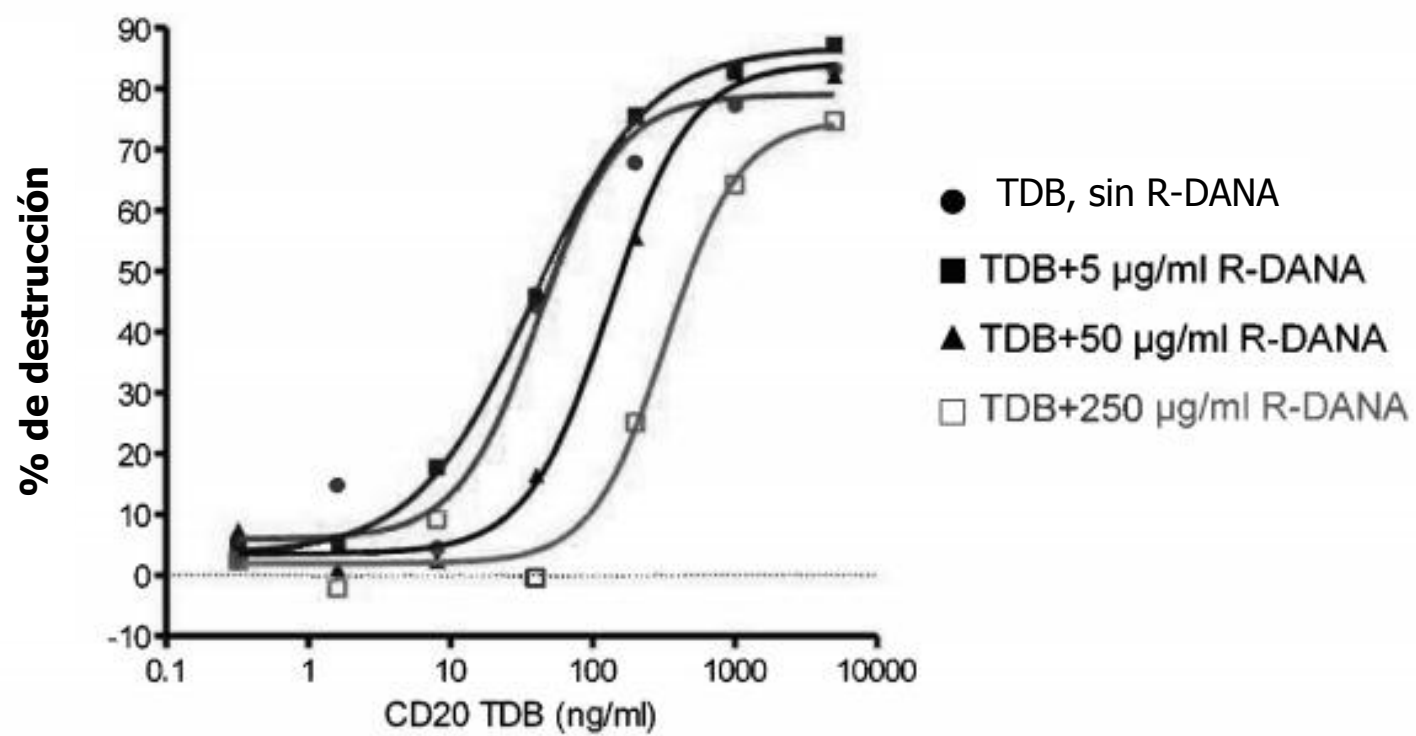


Figura 65B

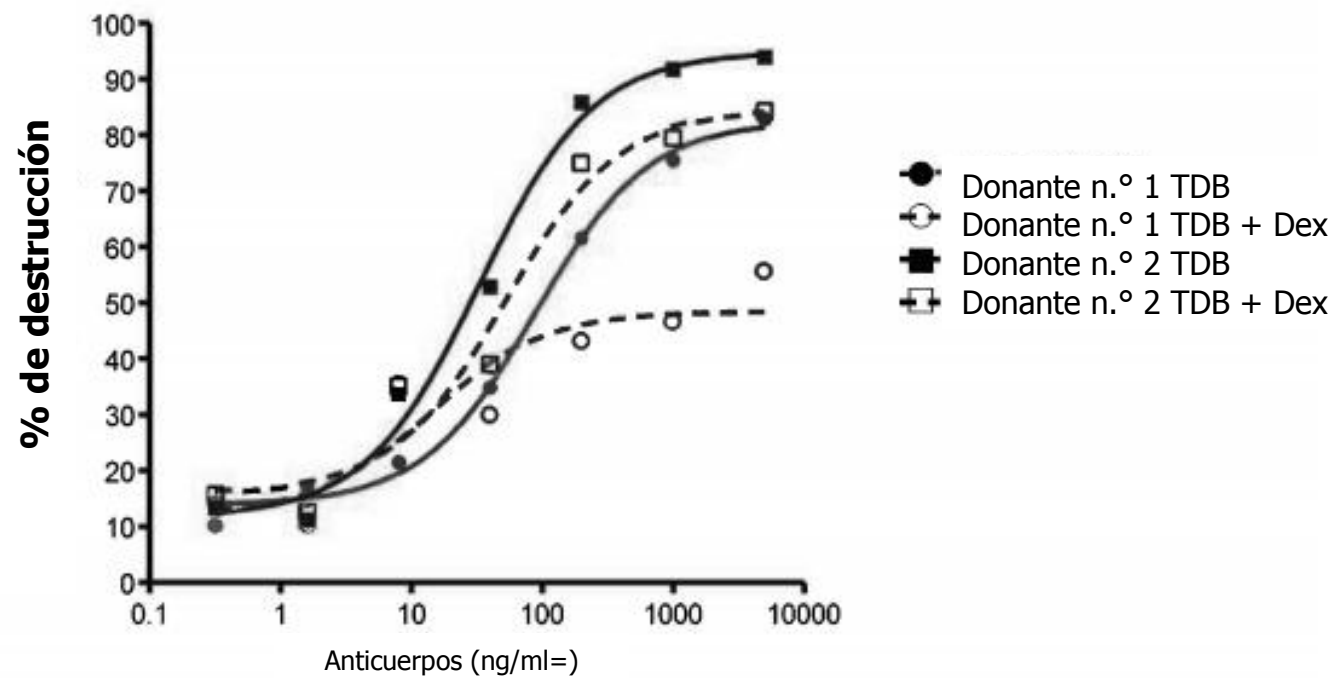


Figura 66

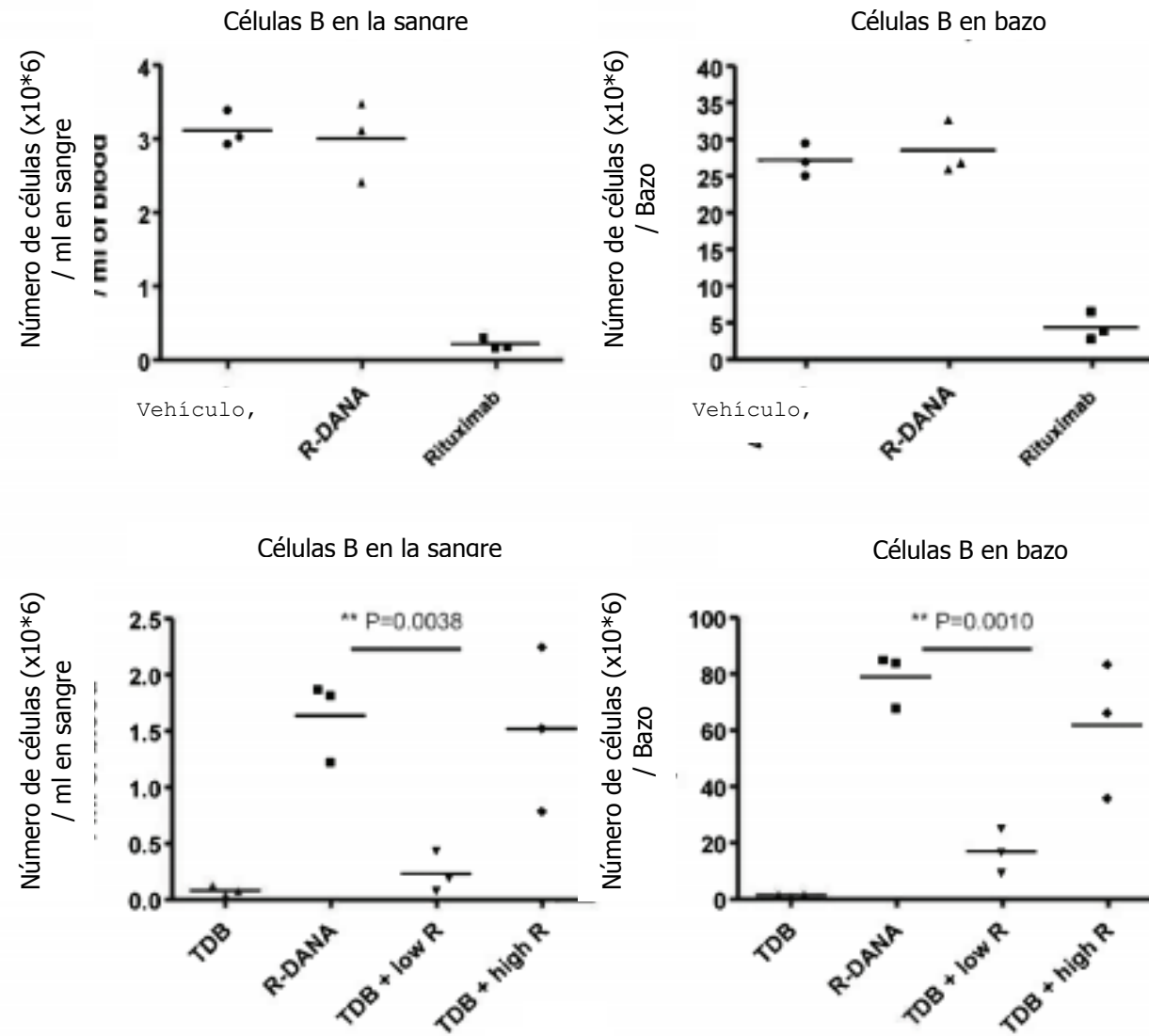


Figura 67A

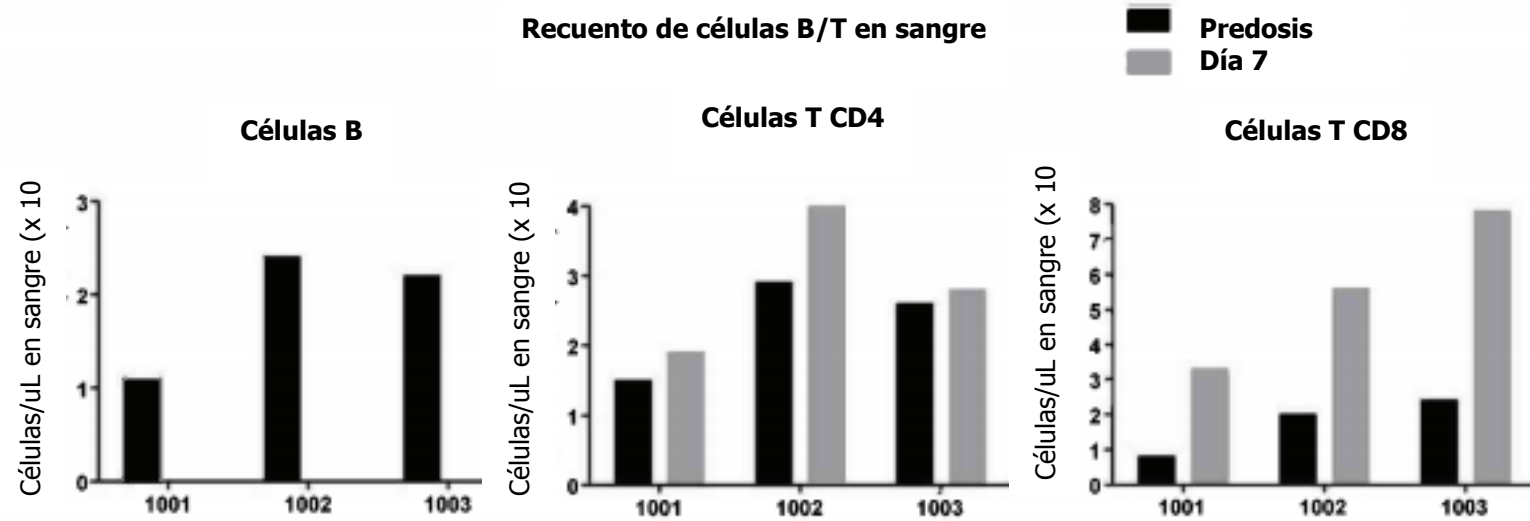


Figura 67B

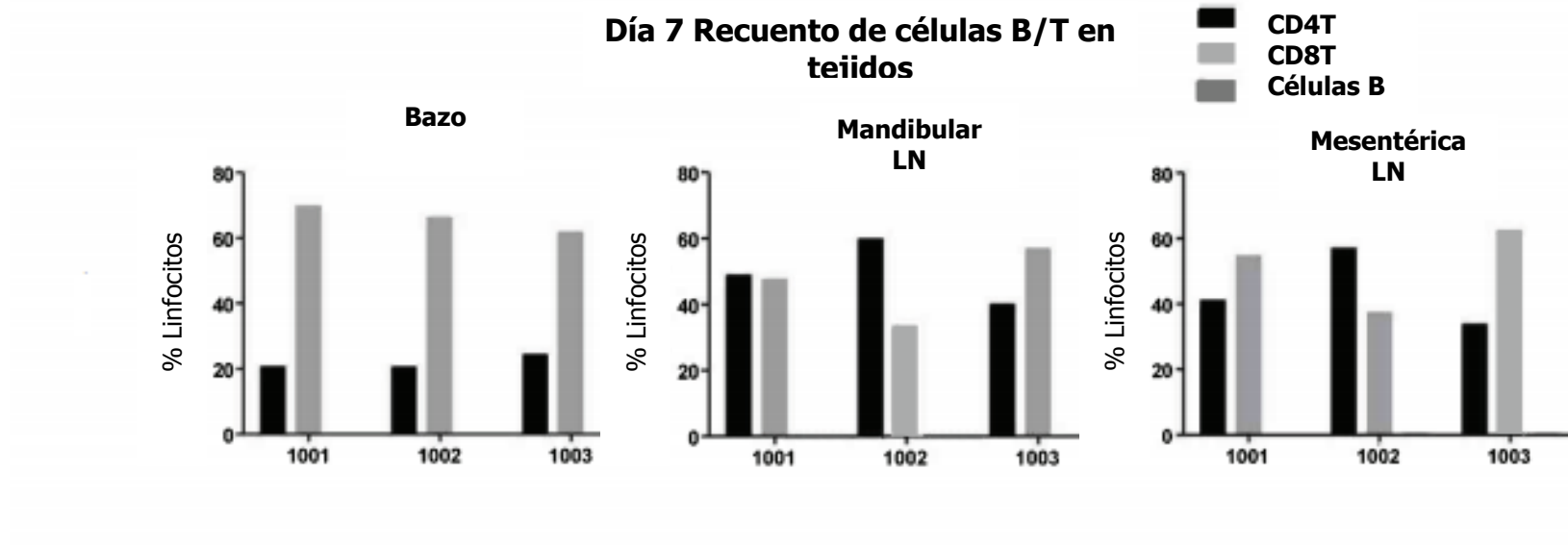


Figura 67C

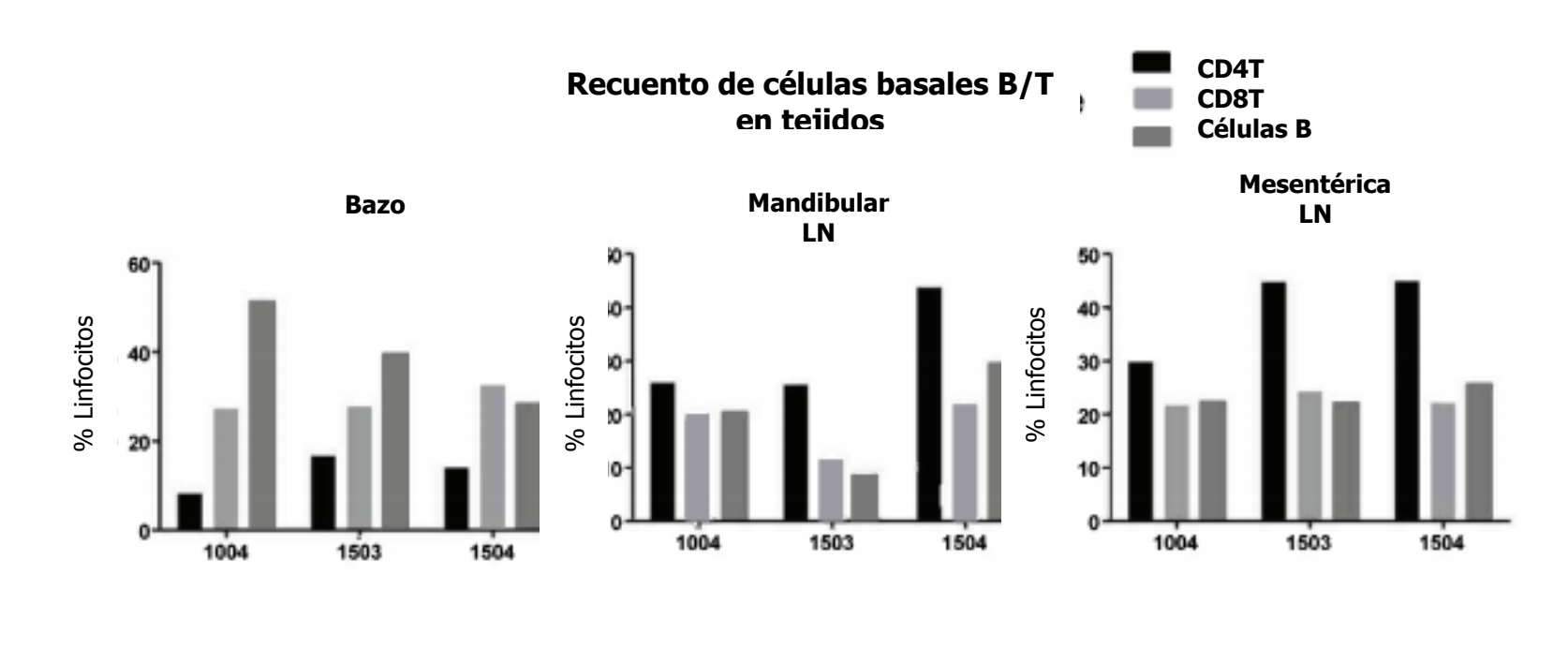


Figura 67D

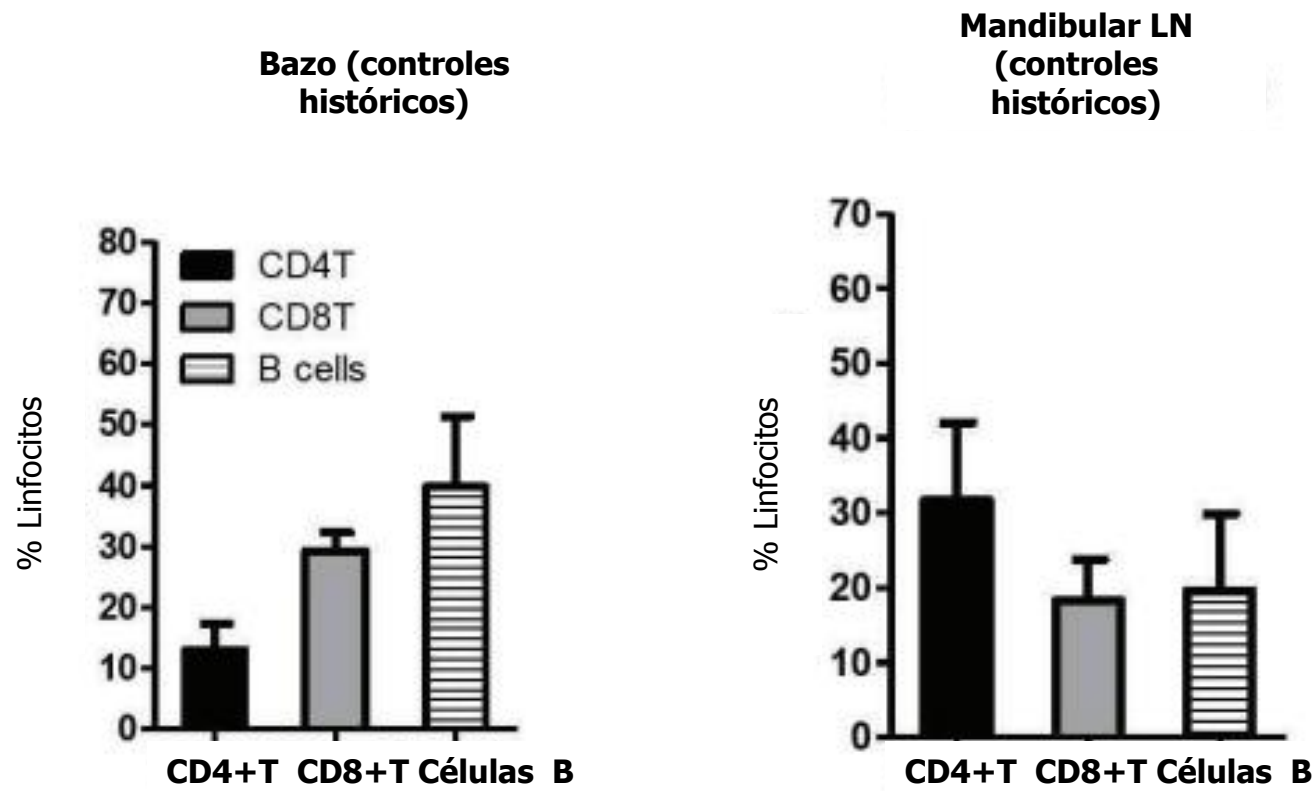


Figura 68A

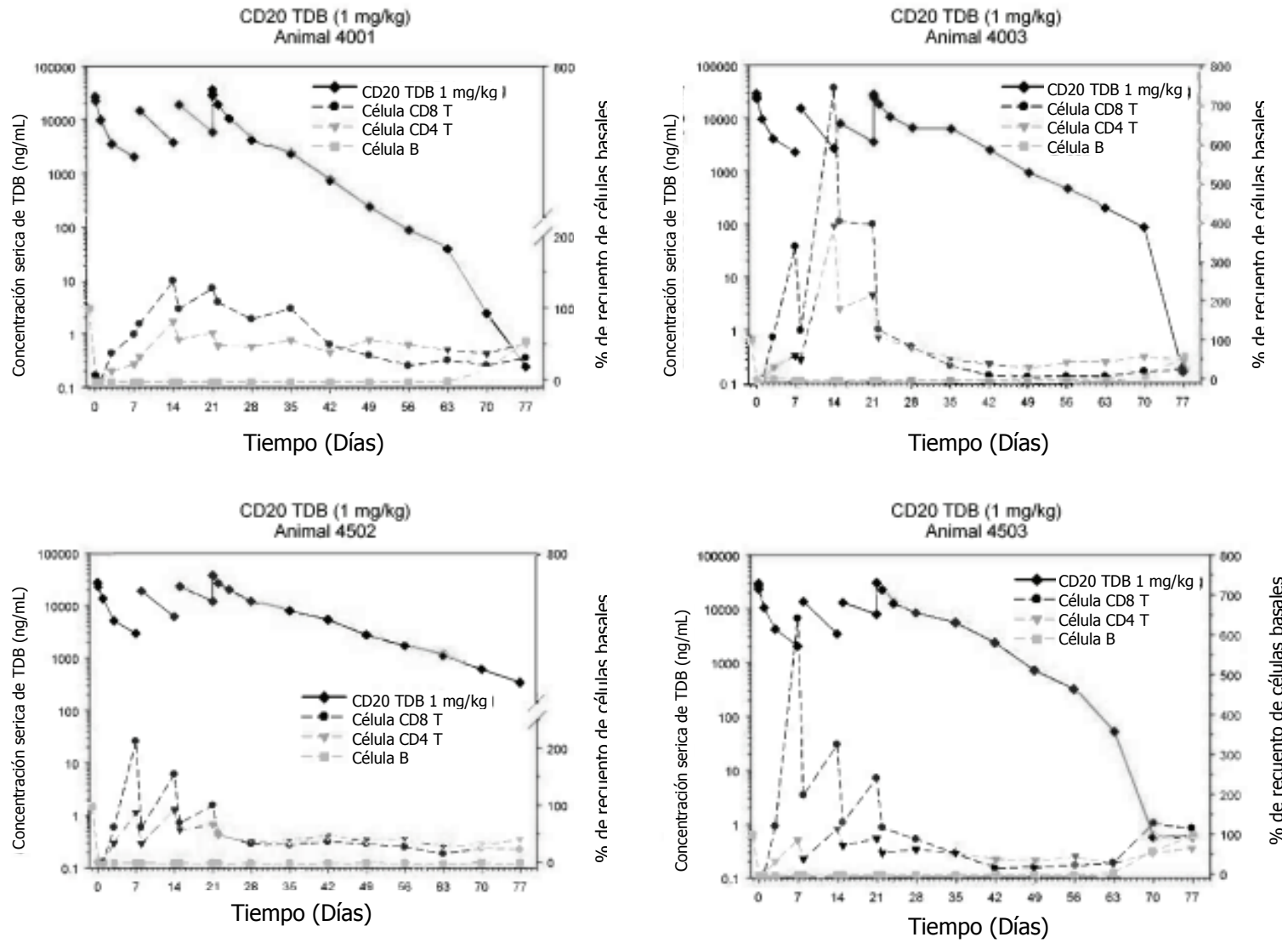


Figura 68B

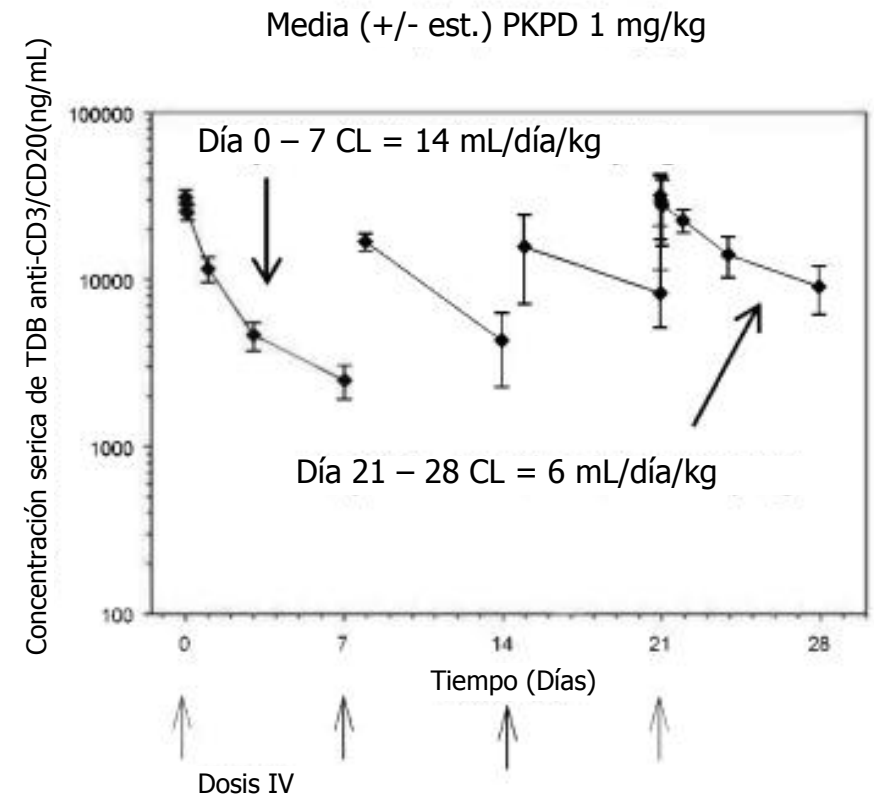
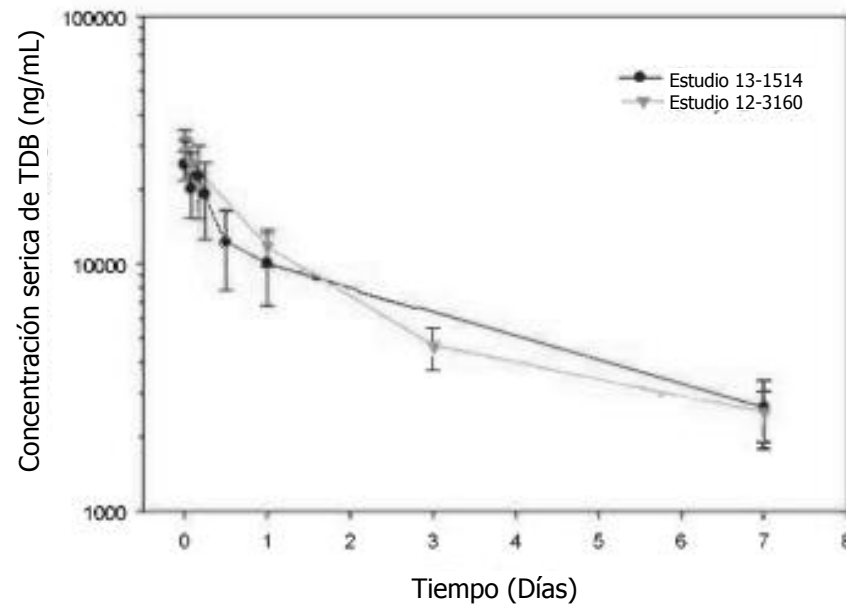


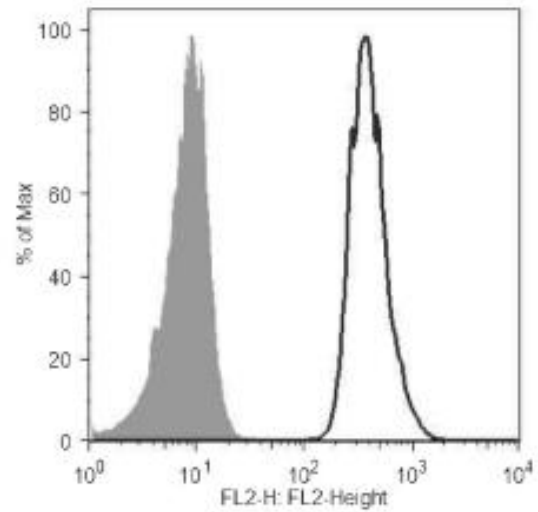
Figura 69A-69B

A

A20-huCD20 singénico en ratones Balb/c.



Expresión de PD-L1 en las células A20-huCD20



B

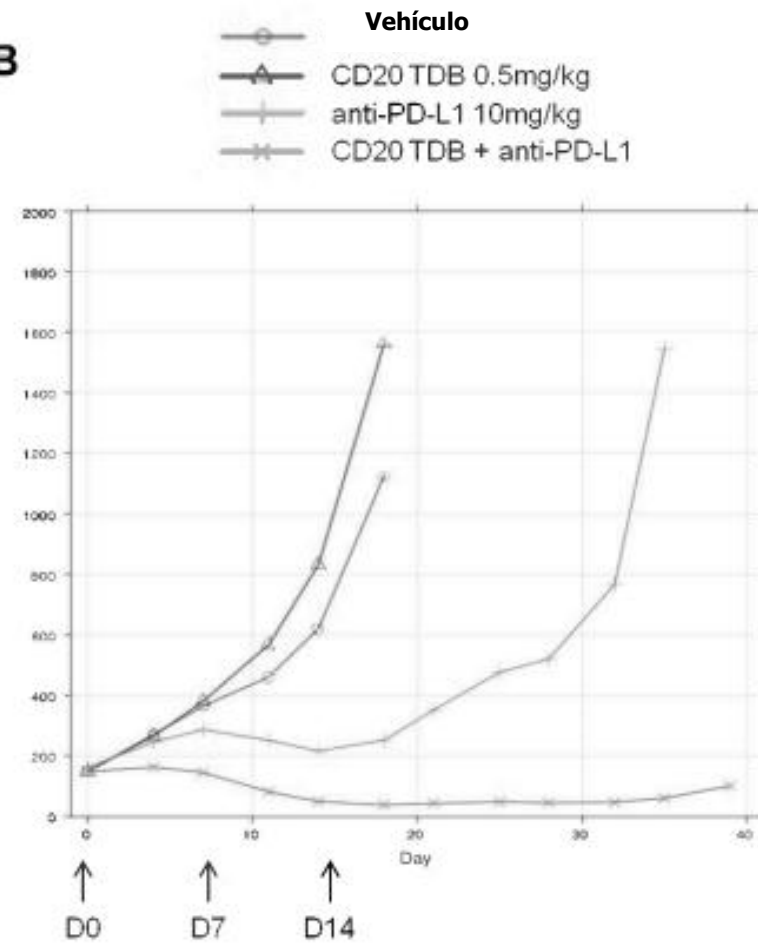
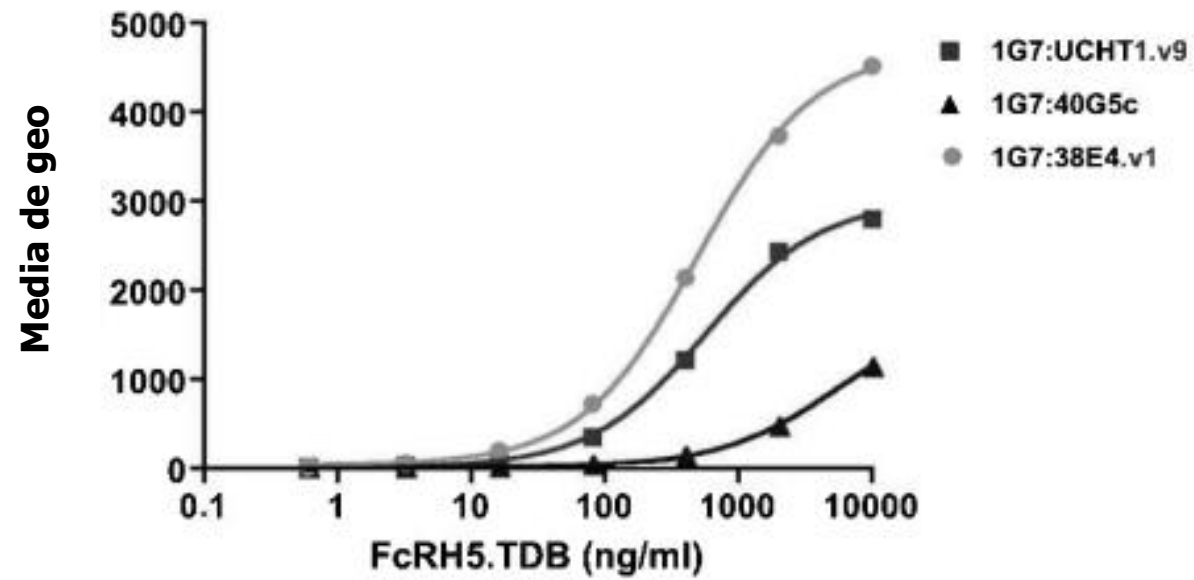


Figura 70

Unión a las células CD8 +



Unión:

38E4.v1 > UCHT1.v9 > 40G5c

Figura 71A-71B

Destrucción de células

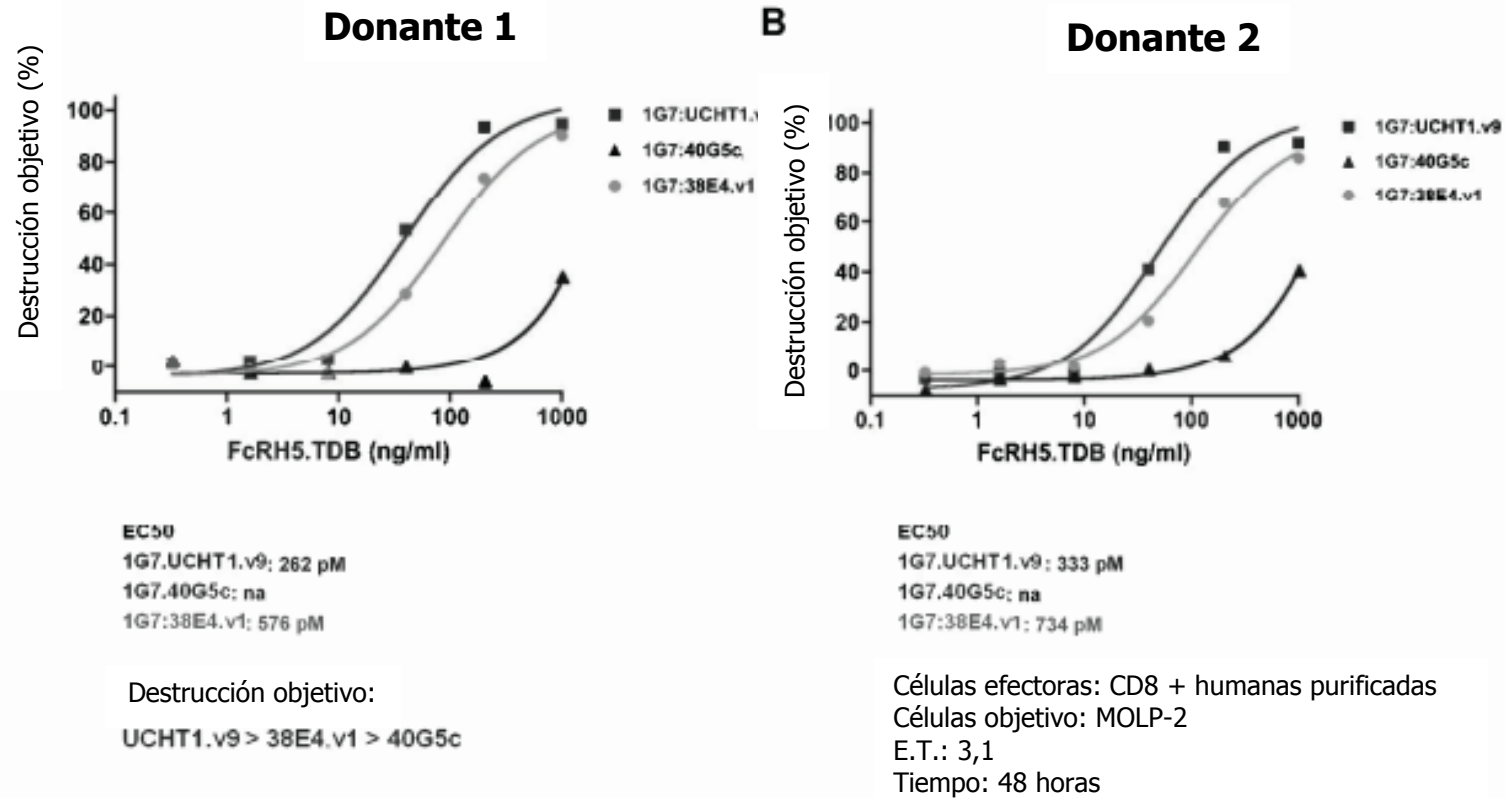
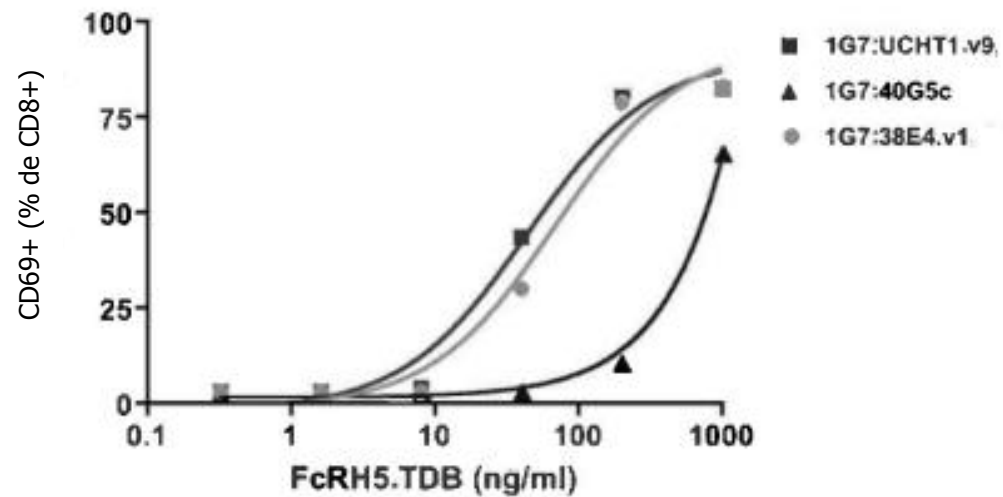


Figura 72A

Activación de la célula T

Donante 1, CD69 + (% de CD8 +)



Activación de T:

UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

Células efectoras: CD8 + humanas purificadas

Células objetivo: MOLP-2

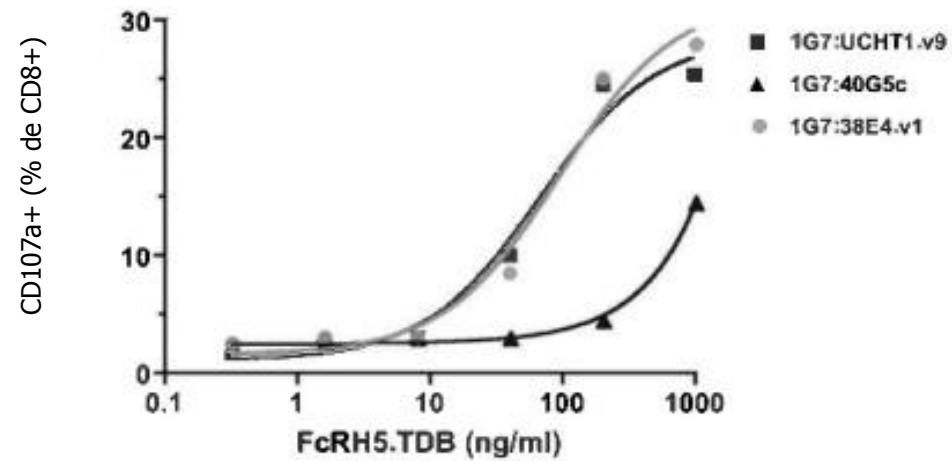
E.T.: 3,1

Tiempo: 24 horas

Figura 72B

Activación de la célula T

Donante 1, CD107a+ (% de CD8+)



Activación de T:

UCHT1.v9 $\geq$ 38E4.v1 > 40G5c

Células efectoras: CD8 + humanas purificadas

Células objetivo: MOLP-2

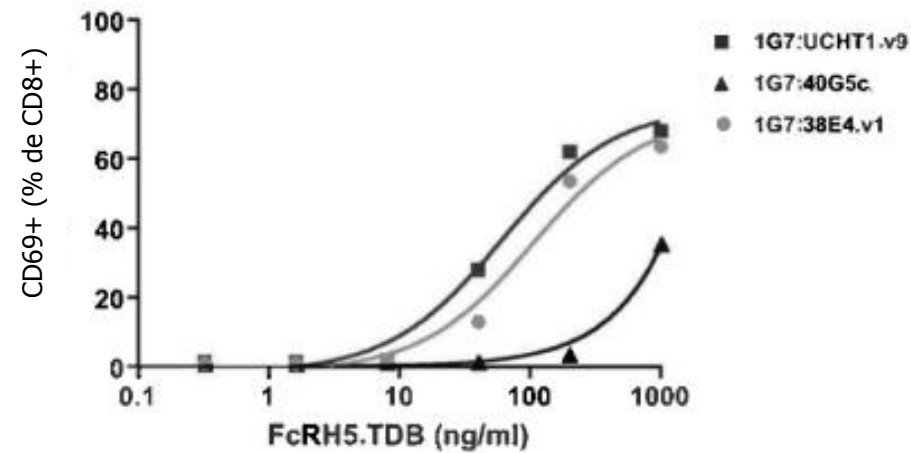
E.T.: 3,1

Tiempo: 24 horas

Figura 72C

Activación de la célula T

Donante 2, CD69 + (% de CD8 +)



Activación de T:

UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

Células efectoras: CD8 + humanas purificadas

Células objetivo: MOLP-2

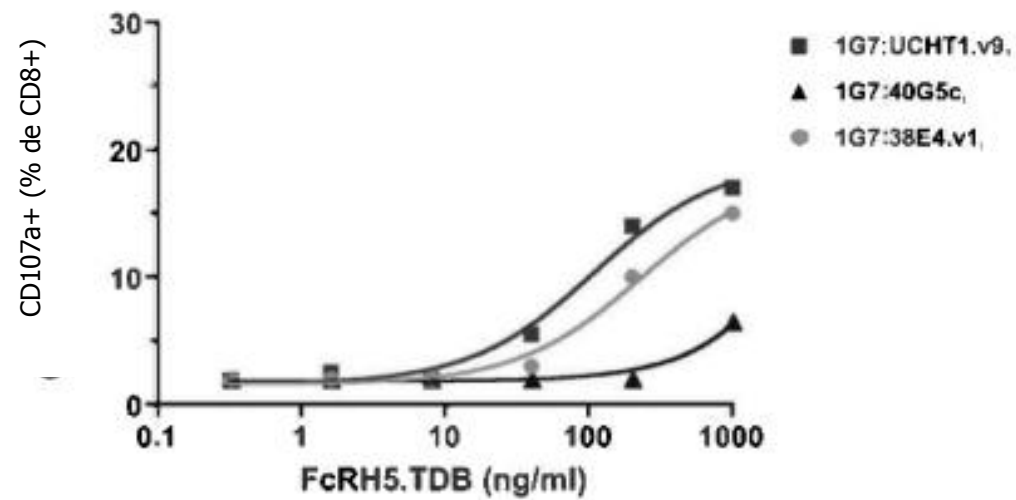
E.T.: 3,1

Tiempo: 24 horas

Figura 72D

Activación de la célula T

Donante 2, CD107a+ (% de CD8+)



Activación de T:

UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

Células efectoras: CD8 + humanas purificadas

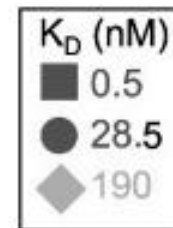
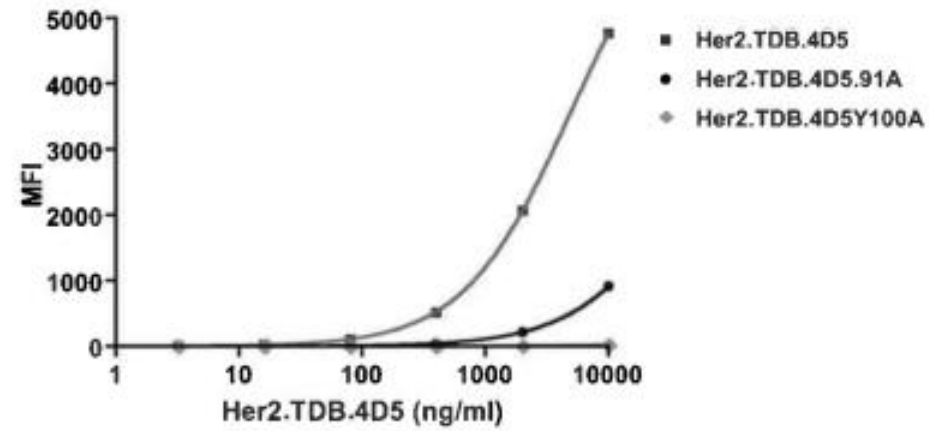
Células objetivo: MOLP-2

E.T.: 3,1

Tiempo: 24 horas

Figura 73

**Brazo
SKBR3 Her2**



**Brazo
JURKAT CD3**

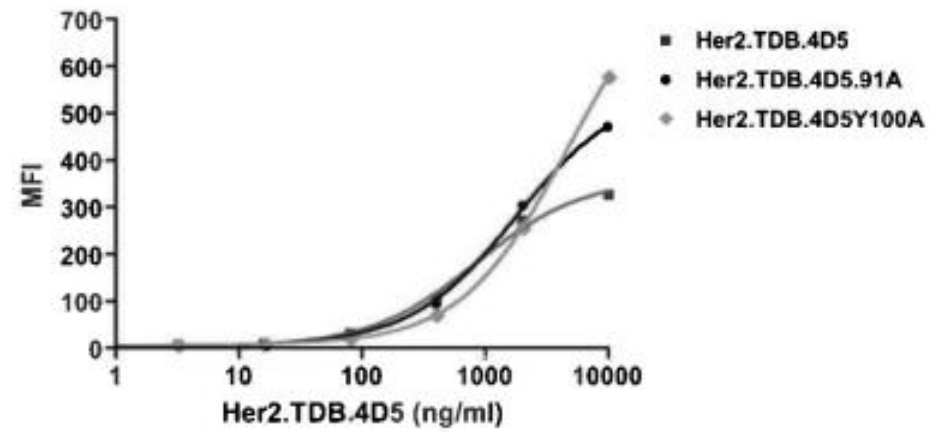


Figura 74A-74C

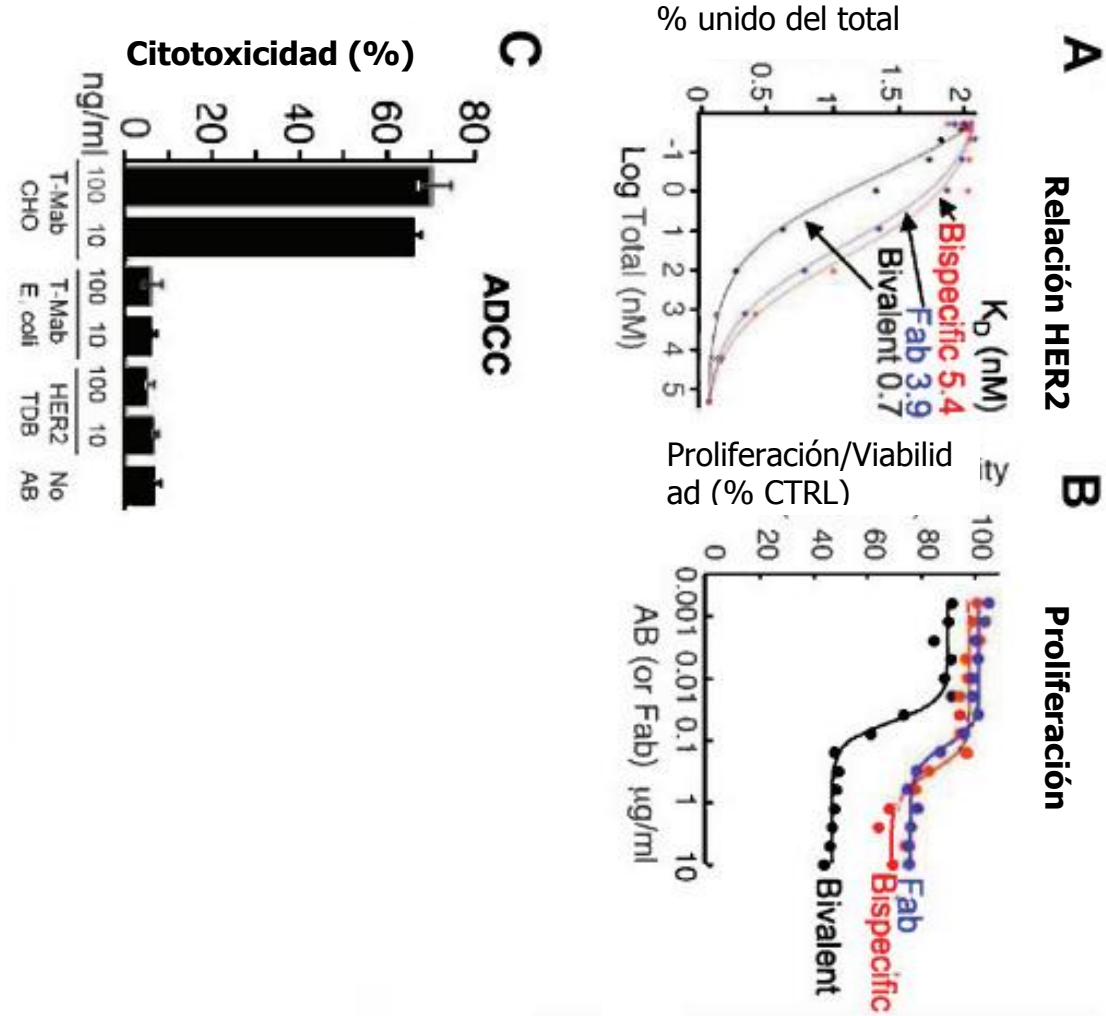


Figura 75

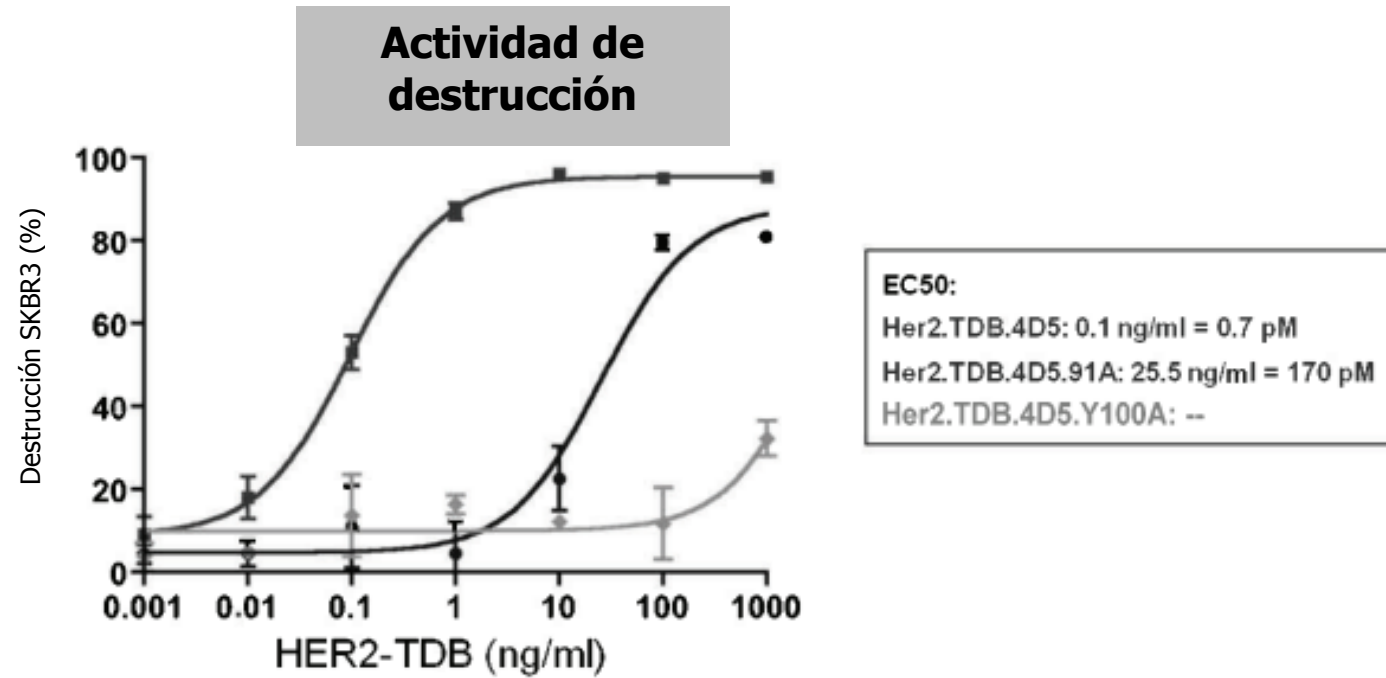
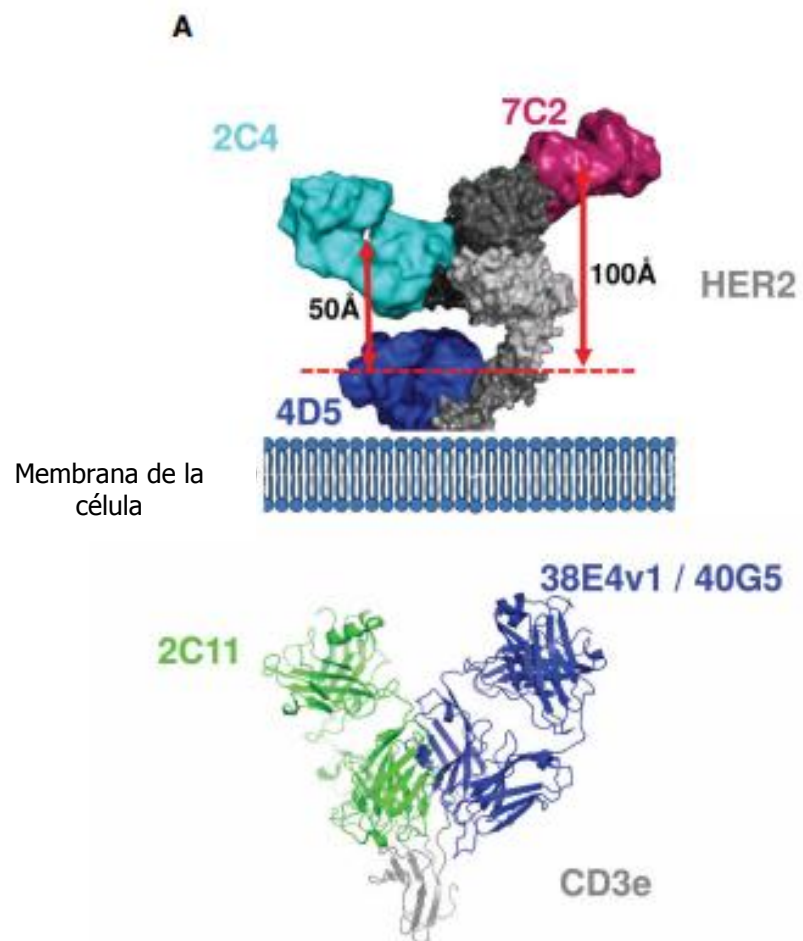


Figura 76A-76B



B

Brazo HER2	Monov. K_D (biancore)
4D5	0.4 nM
2C4	2.0 nM
7C2	1.7 nM

Brazo CD3	Monov. K_D (biancore)
38E4v1	1.3 nM
40G5c	51 nM
2C11*	22 nM

*ratón específico, utilizado como sustituto de eficacia in

Figura 76C

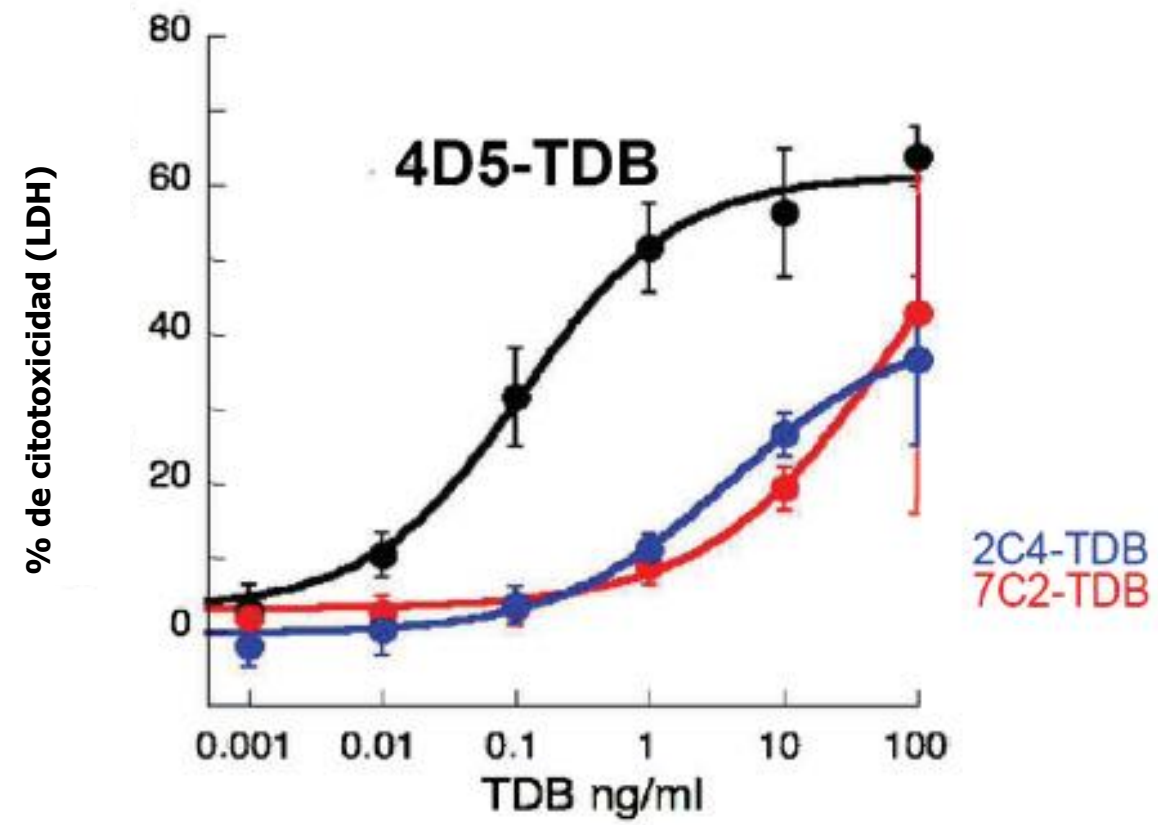


Figura 77

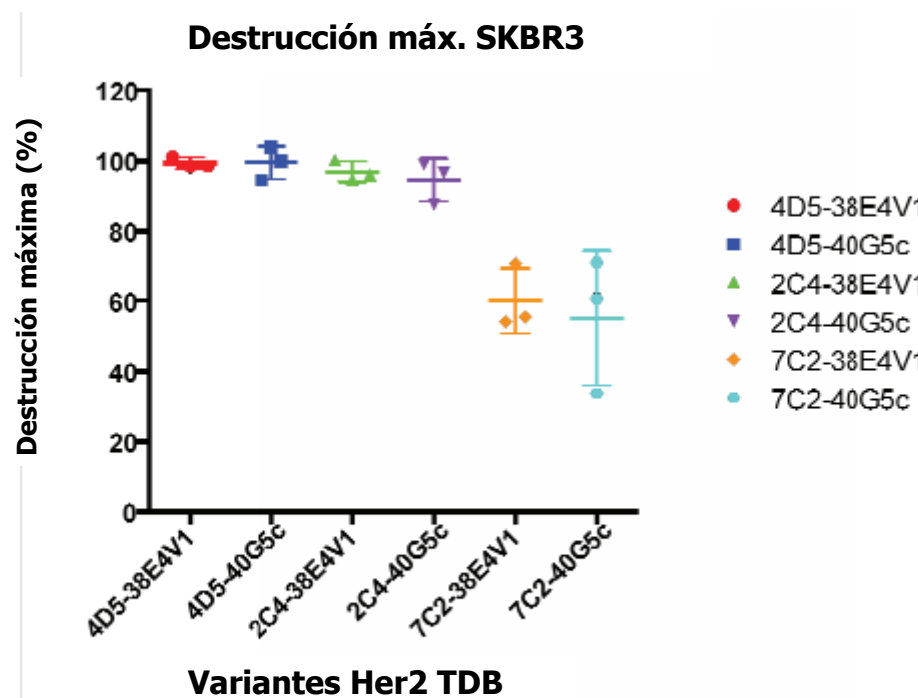


Figura 78

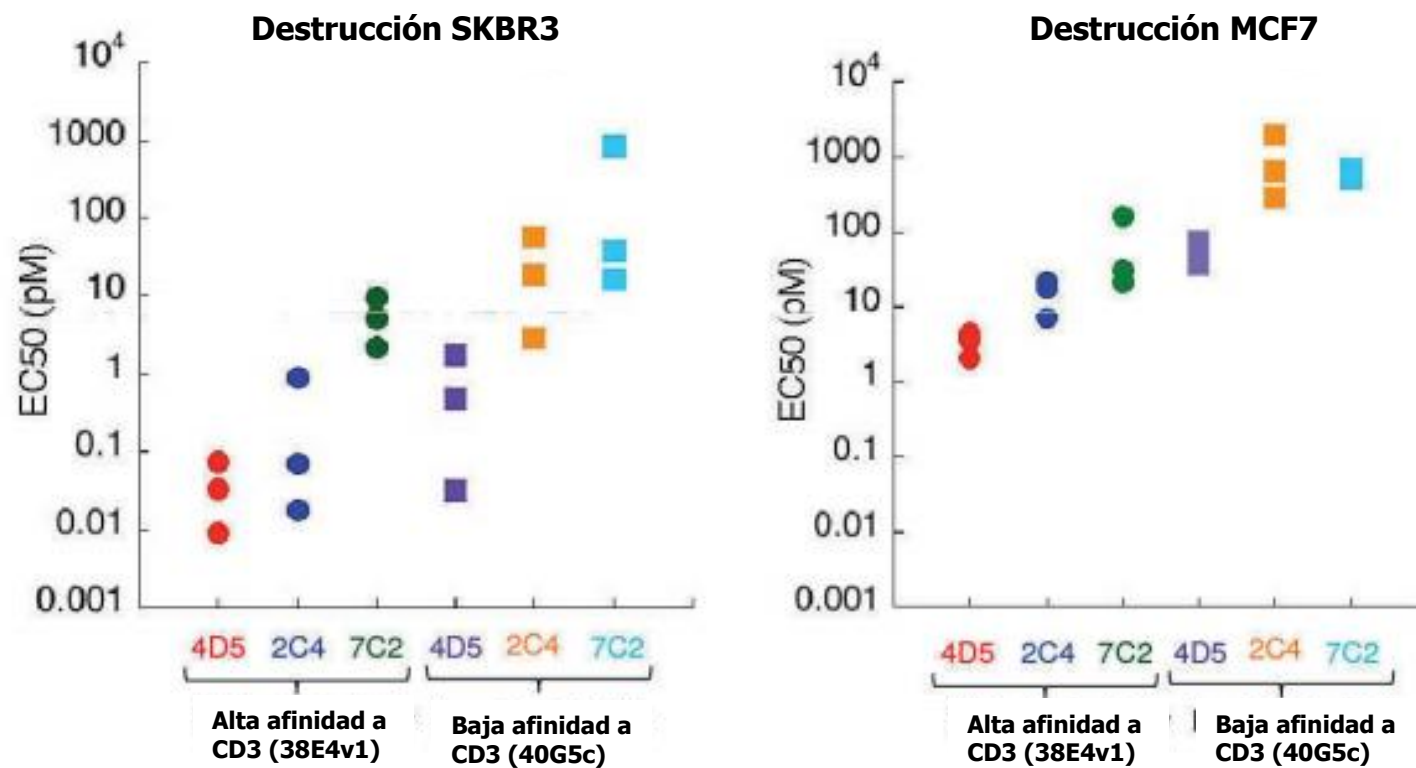


Figura 79

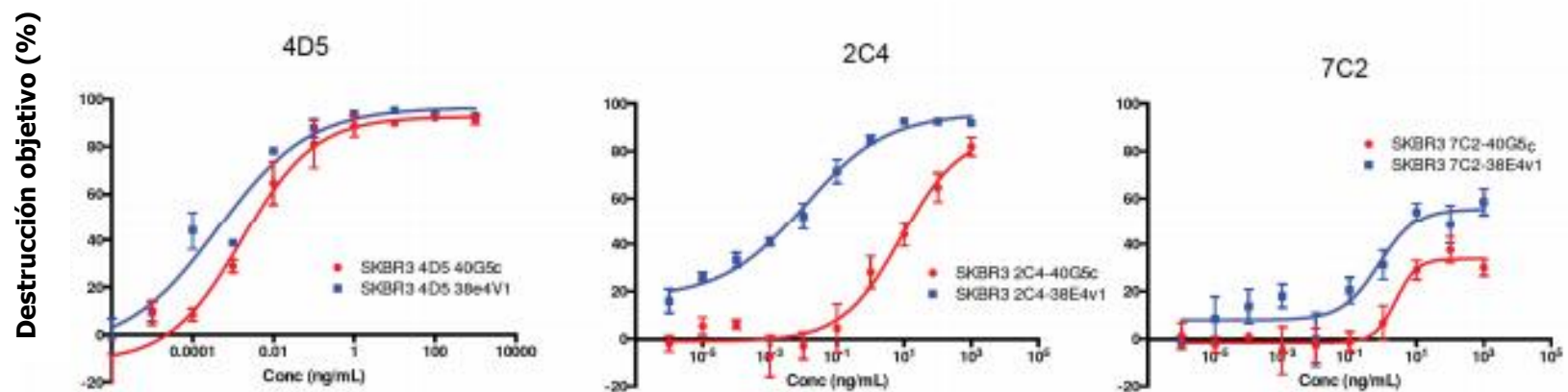
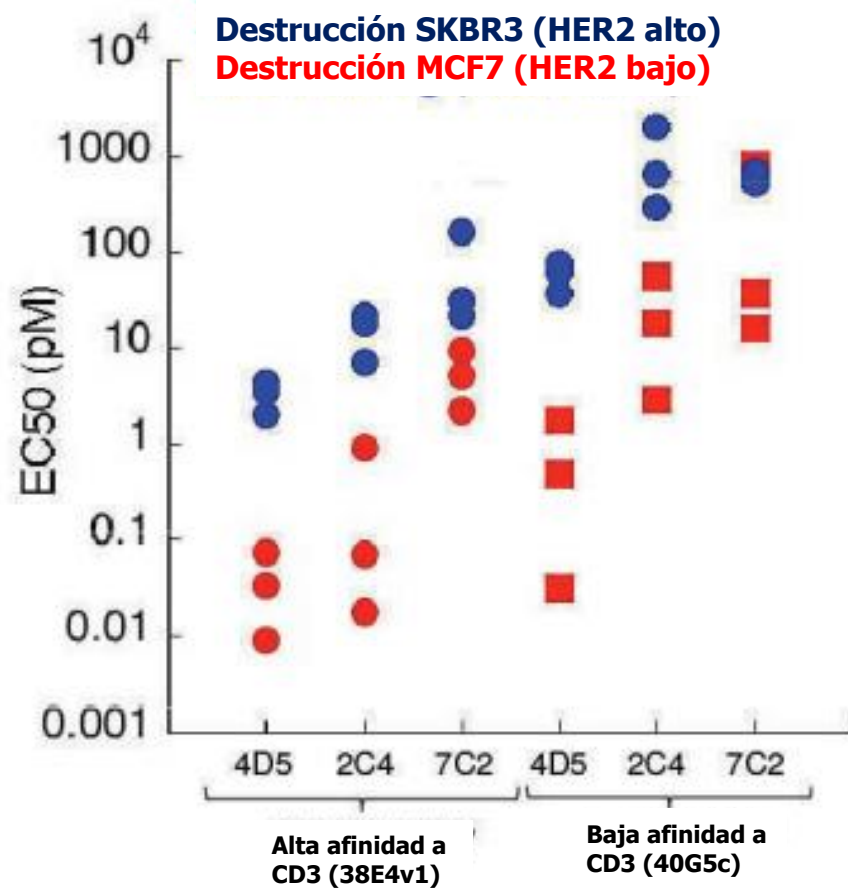


Figura 80



EC₅₀ MCF7 / EC₅₀ SKBR3

xHER2	xCD3	Expt1	Expt2	Expt3
4D5	38E4v1	46	225	128
2C4	38E4v1	406	311	20
7C2	38E4v1	10	6	17
4D5	40G5c	1154	126	42
2C4	40G5c	100	11	110
7C2	40G5c	26	42	0

Figura 81

Variante	SKBR3 EC50 ng/mL	HER2 KD (nM)	KD fold	SKBR3 EC50 fold
4D5:40G5c	0.007577	0.5	1	1
hu4D5.v7	0.8575	2.7	5.4	113
hu4D5.v5	75.01	15.6	31.2	9800
hu4D5.v10	127.4	9.4	18.8	16814
hu4D5.v31	3202	16	32.0	422595
hu4D5.Y100A	>10K	80	120.0	

Diferencia en veces vs. WT 4D5

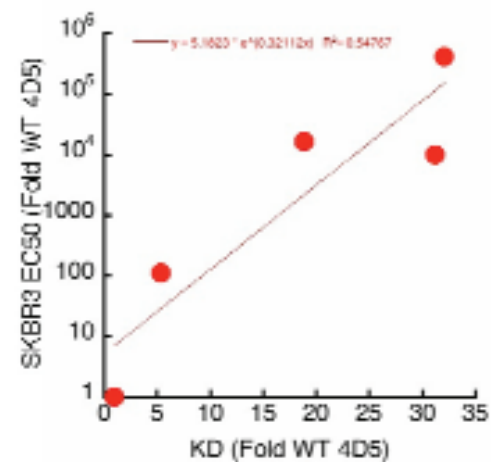


Figura 82

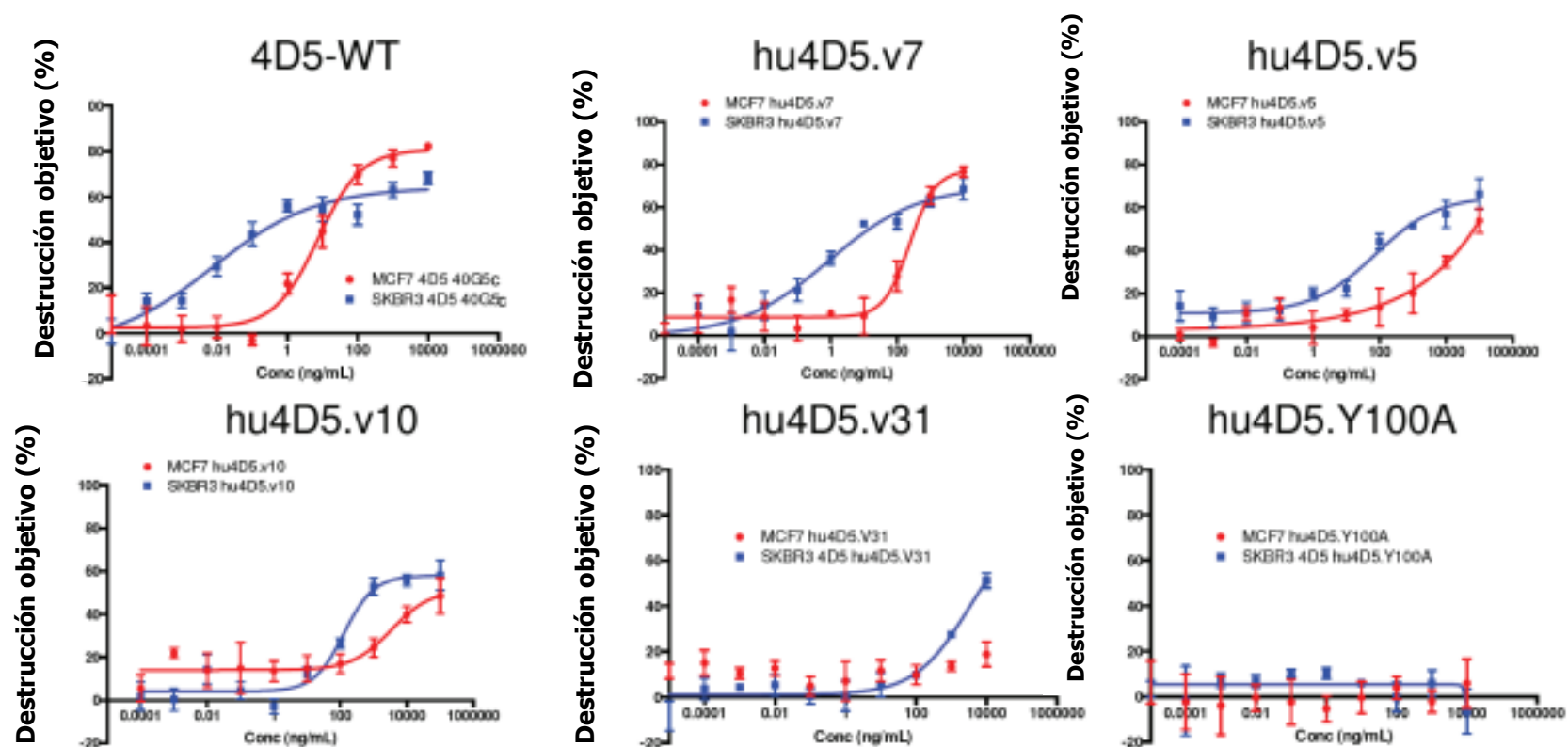


Figura 83

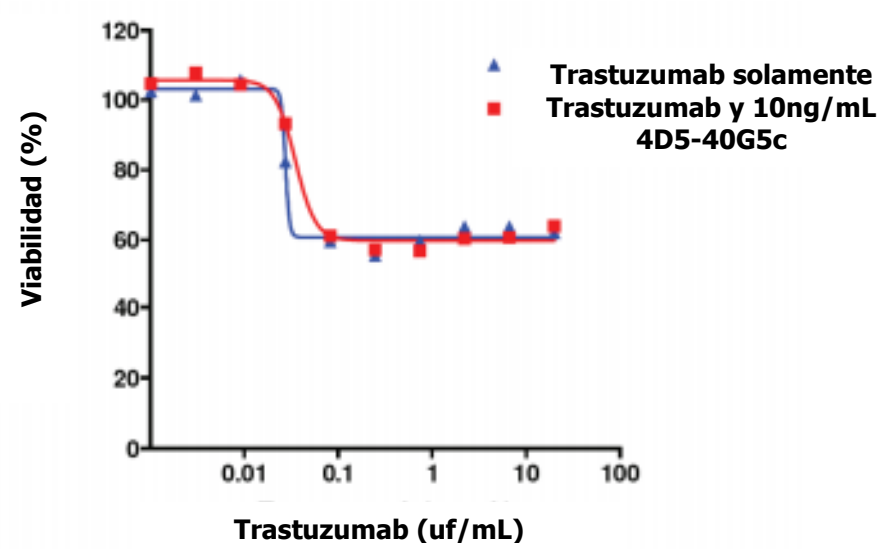
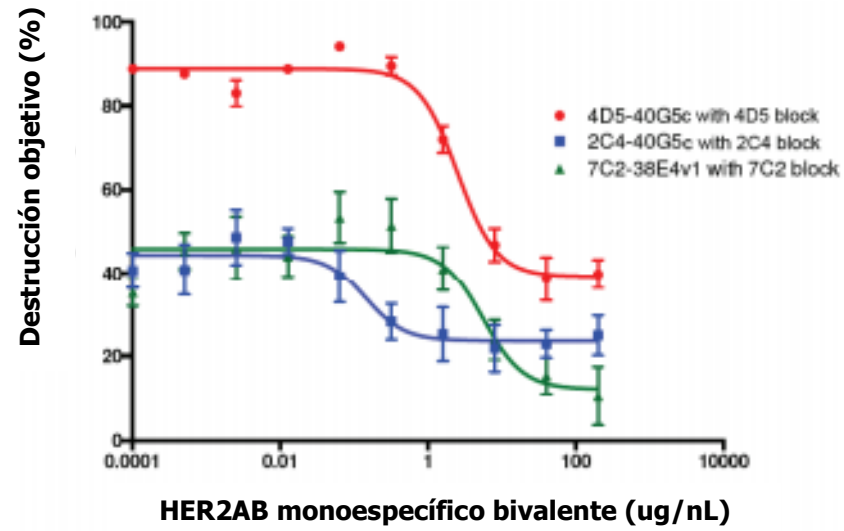


Figura 84

CLON	ELISA*	IP*	FACS*	DOMINIO	Epítipo**	Probado como	Bloqueado por 4D5	Nota
2C4	+++	++	+++	2	22-584	Y	N	Actividad media
2H11	+	++	++	4	529-645	Y	Y	Actividad baja
3E8	+	+++	+++	4	512-625	N	Y	
3H4	+	+	+	4	541-599	Y	Y	Actividad alta
4D5	++	++	+++	4	561-625	Y	Y	Actividad alta
5B8	+	++	+	?		Y	N	Actividad baja
6E9	++	+	NEG	?		N		FACS neg.
7C2	++	++	+++	1	22-53	Y	N	Actividad baja
7F3	+++	+++	+++	1	22-53	N	N	Dominio

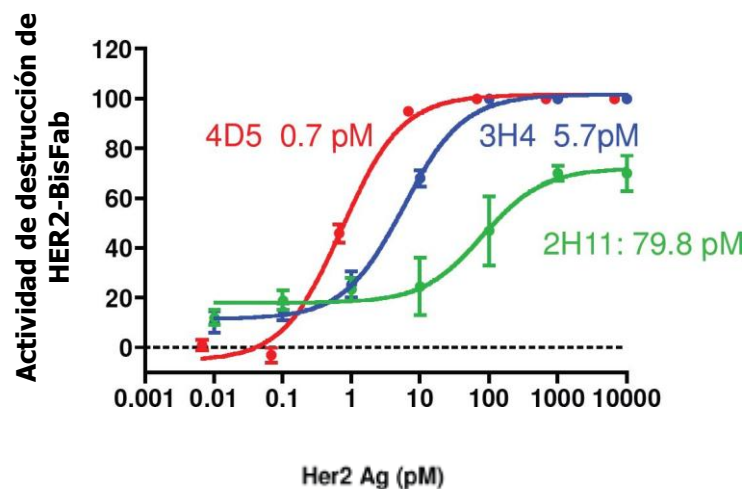


Figura 85

BRAZO CD3	MONOV. Kd (NM, BIACORE)	REACTIVIDA D
38E4v1 humanizado	1,3	hu, macaco
38E4 murino	0,75	hu, macaco
SP34 murino	1,9	hu, macaco
40G5c humanizado	51	hu, macaco
2C11	22	ratón

Figura 86

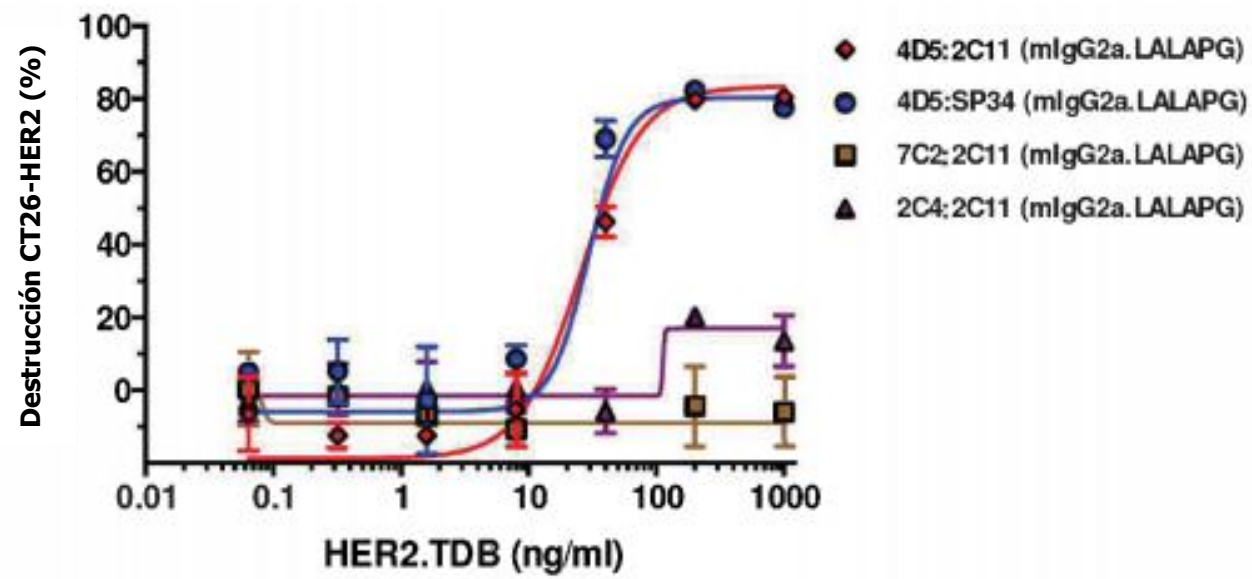
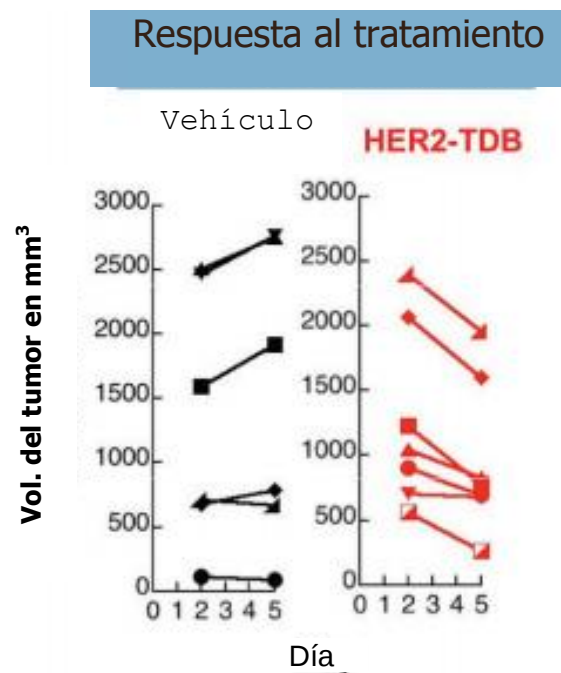


Figura 87A-87B

A



B

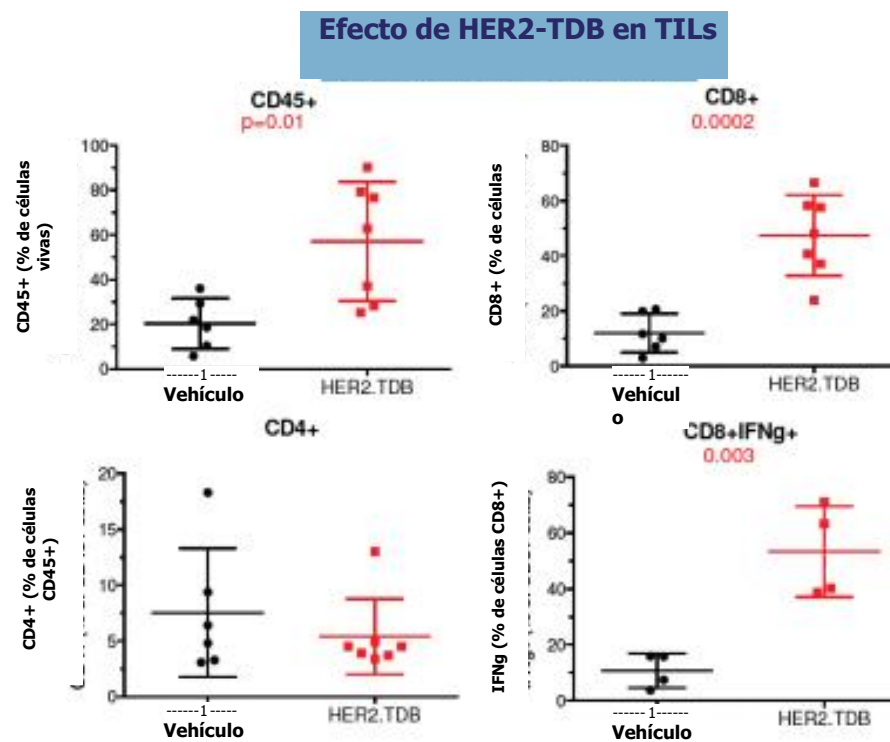


Figura 88A-88B

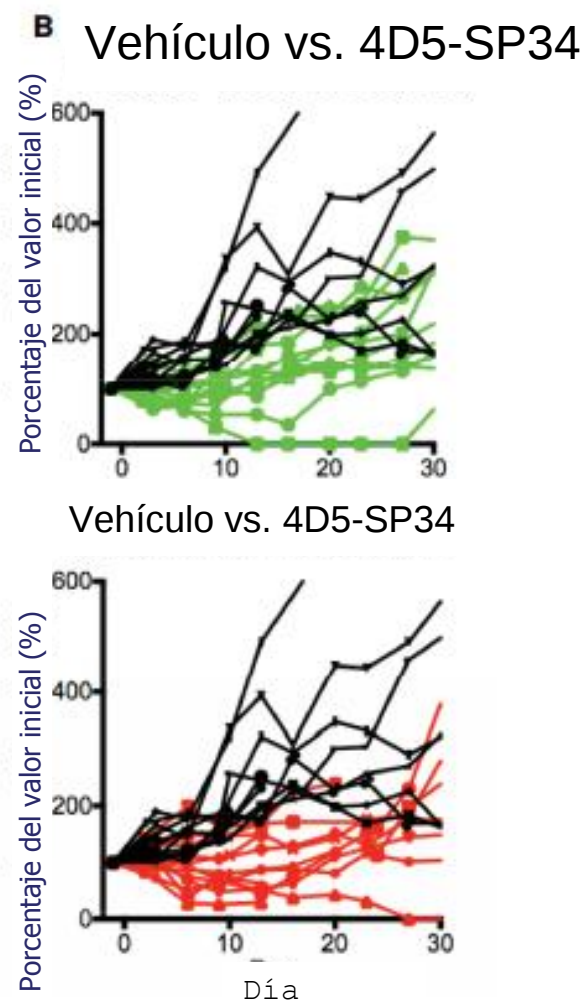
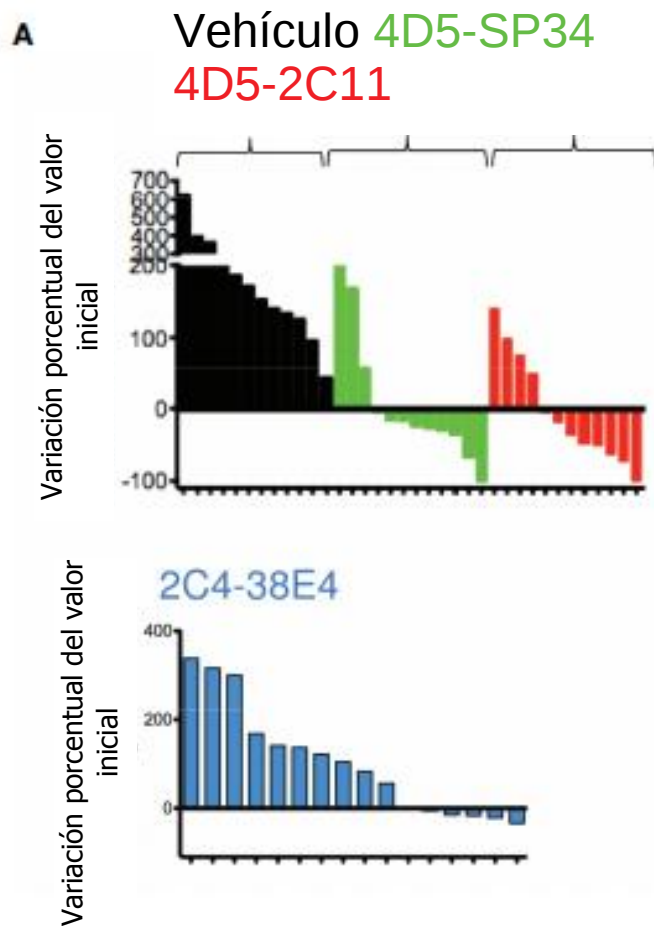
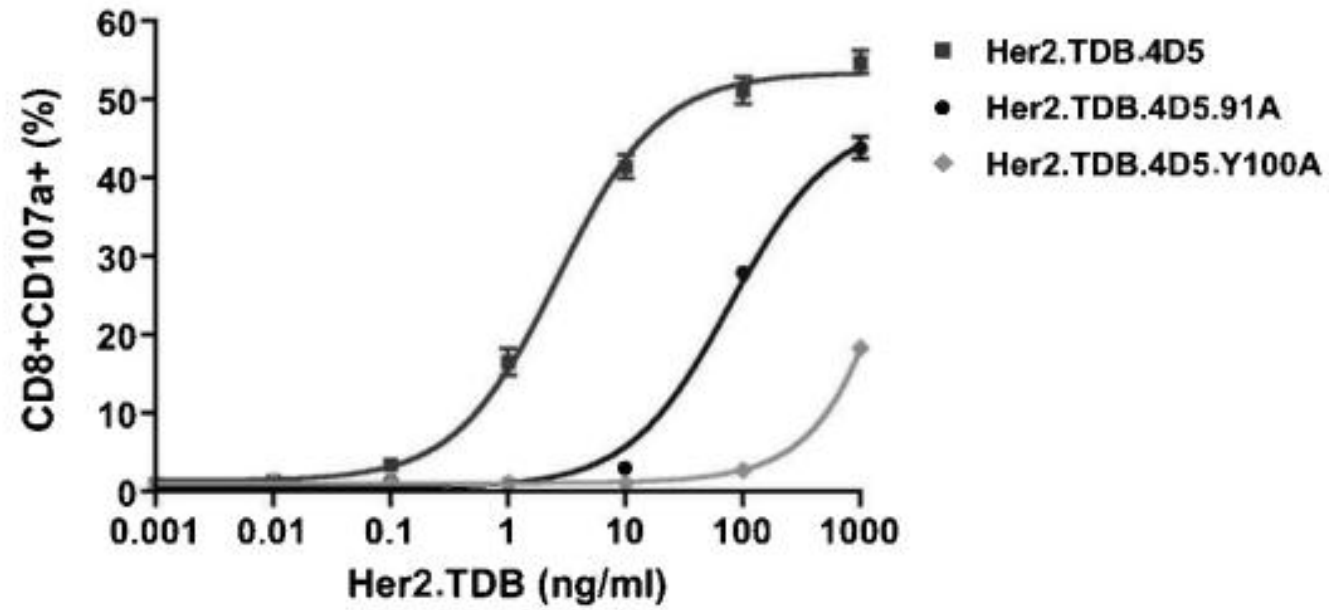


Figura 89



Células efectoras: Células T CD8+
Células objetivo: SKBR3
E.T.: 3,1
Tiempo: 24 horas

Figura 90A-90C

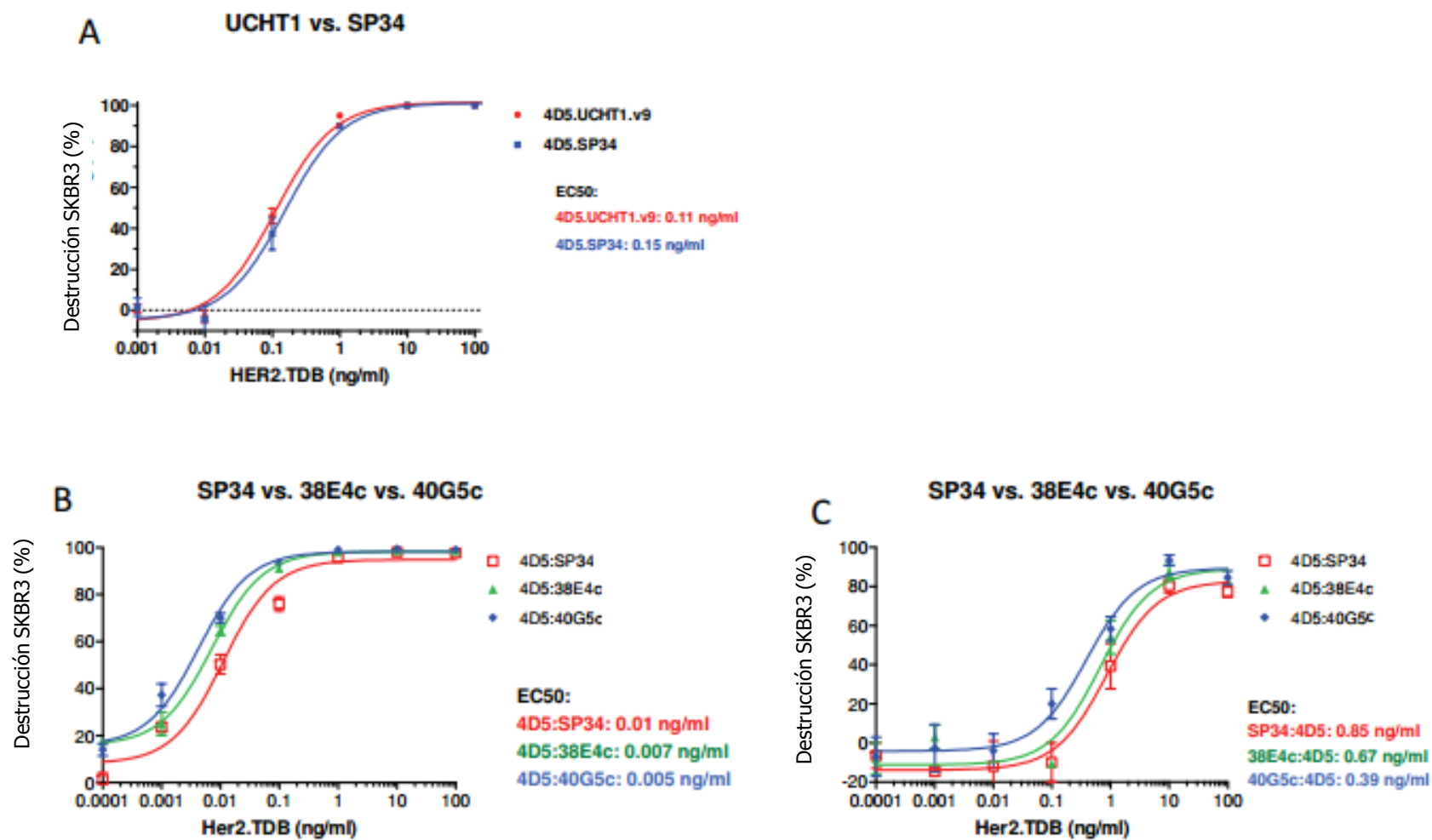
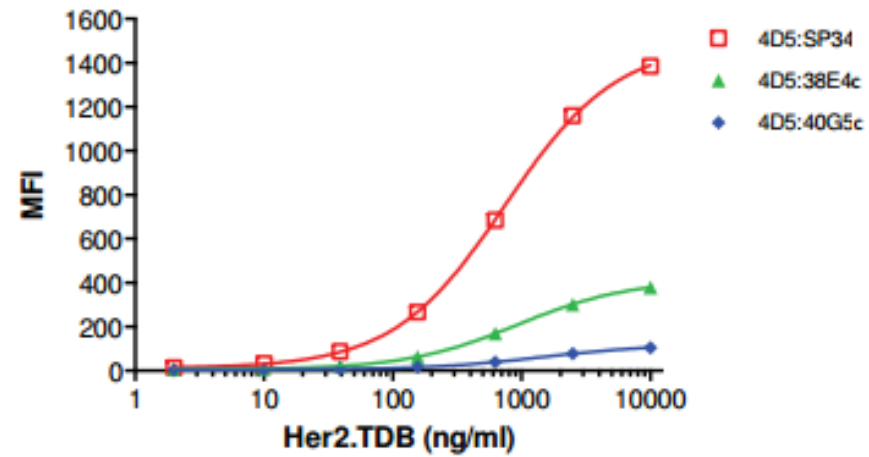


Figura 91A-91B

A Unión a las células CD8 humanas



B Activación de la célula CD8+

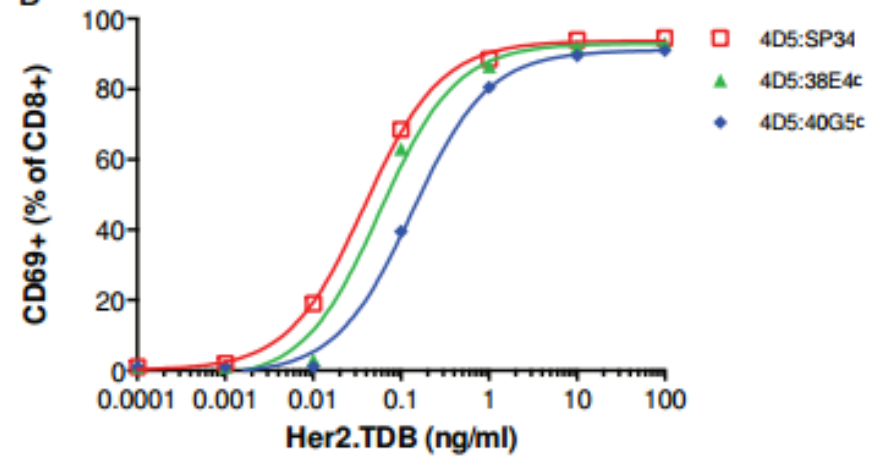


Figura 92A-92D

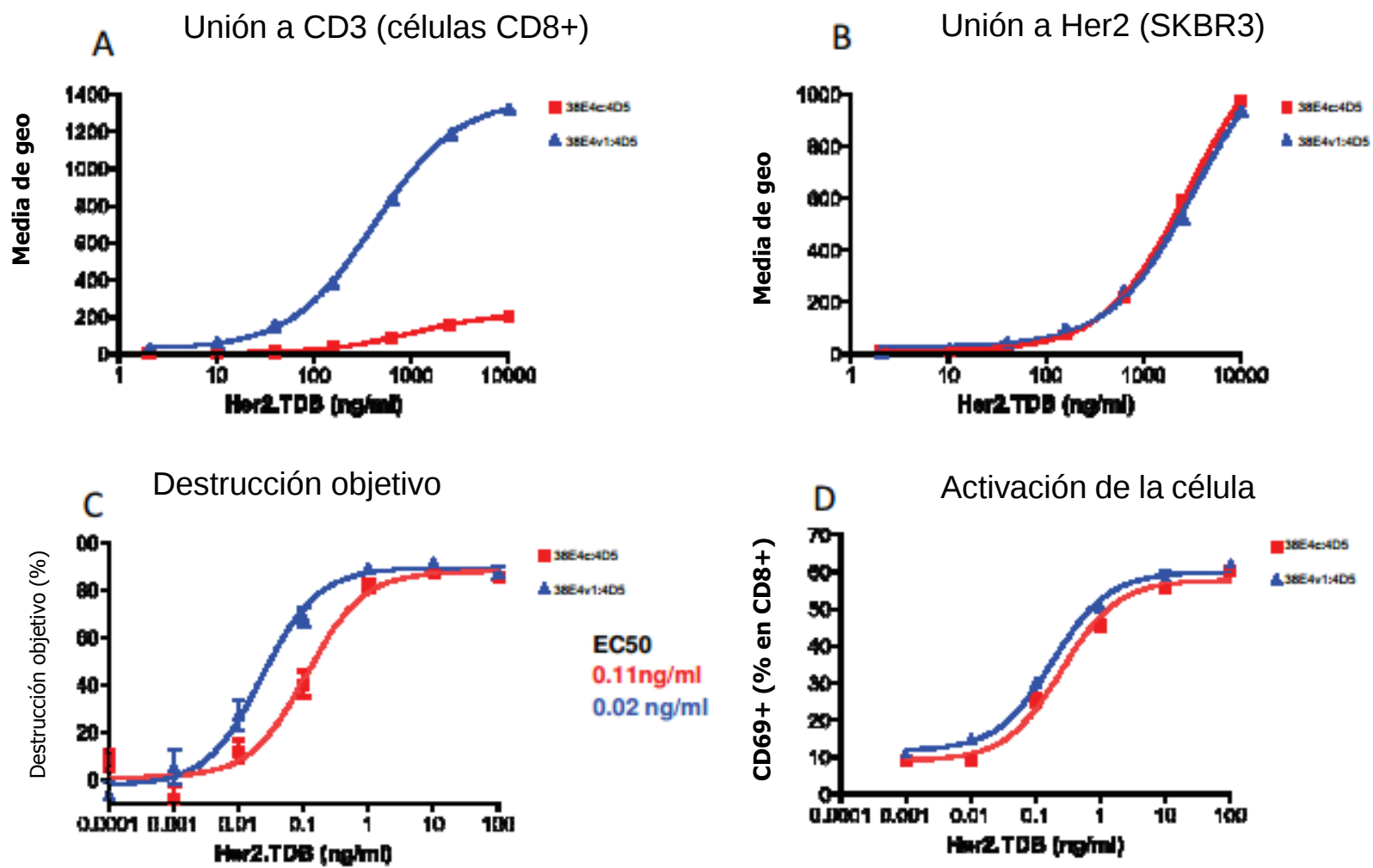


Figura 93A-93F

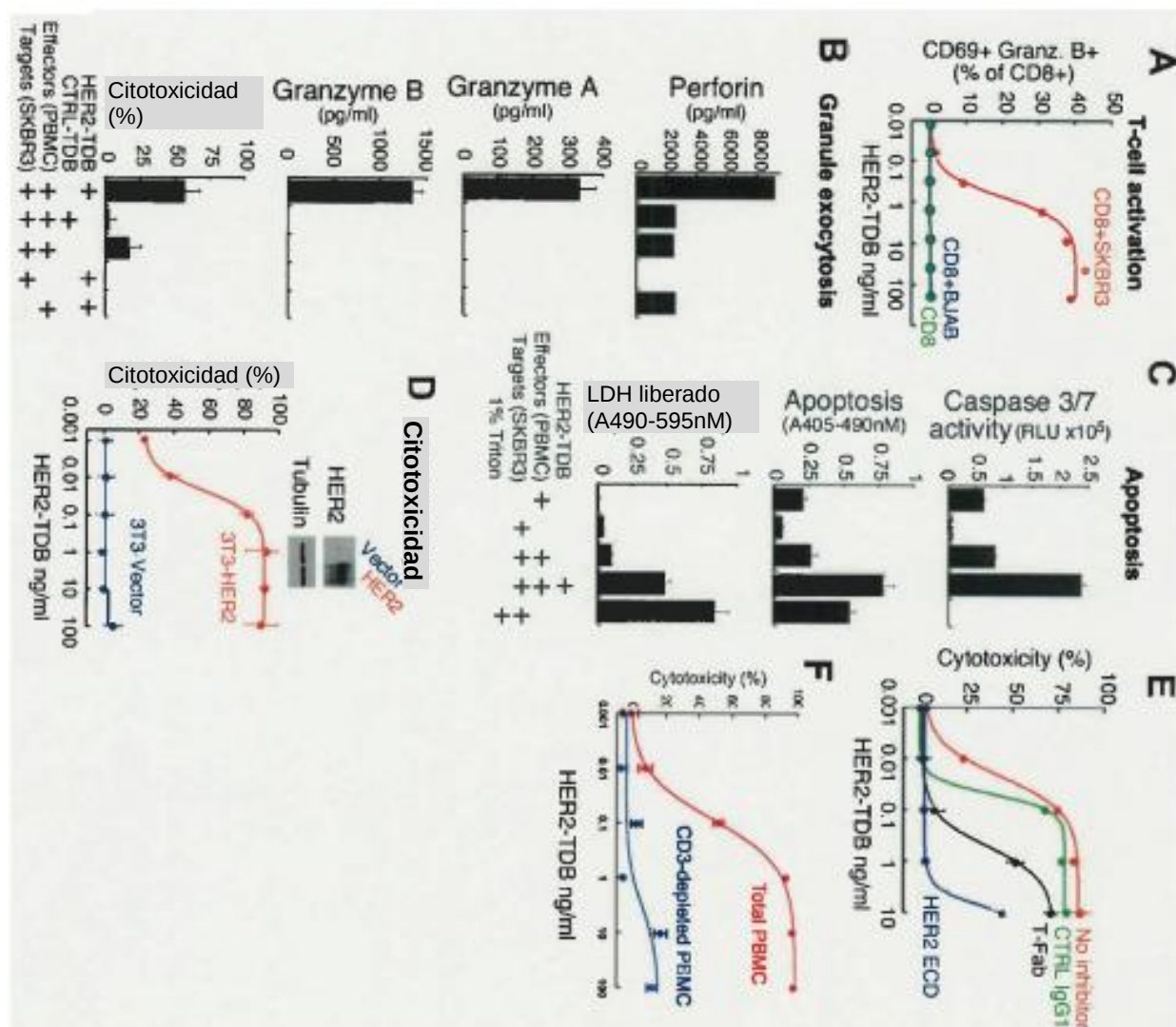


Figura 94A-94B

Activación de la célula T

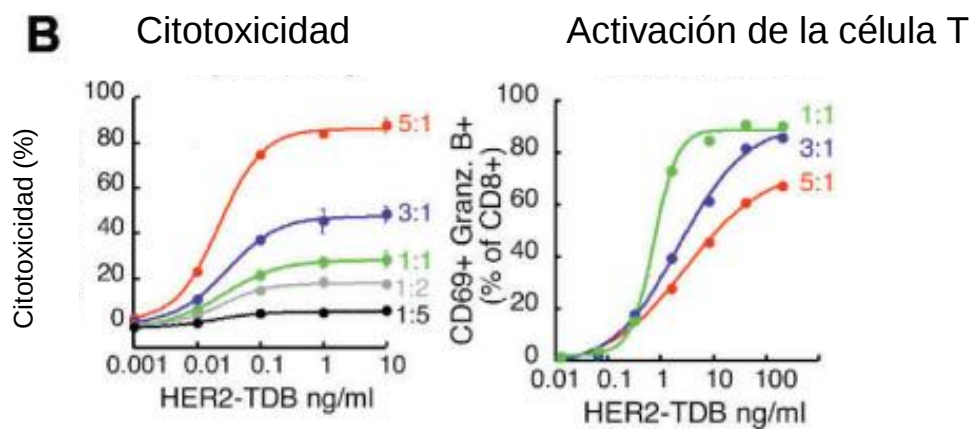
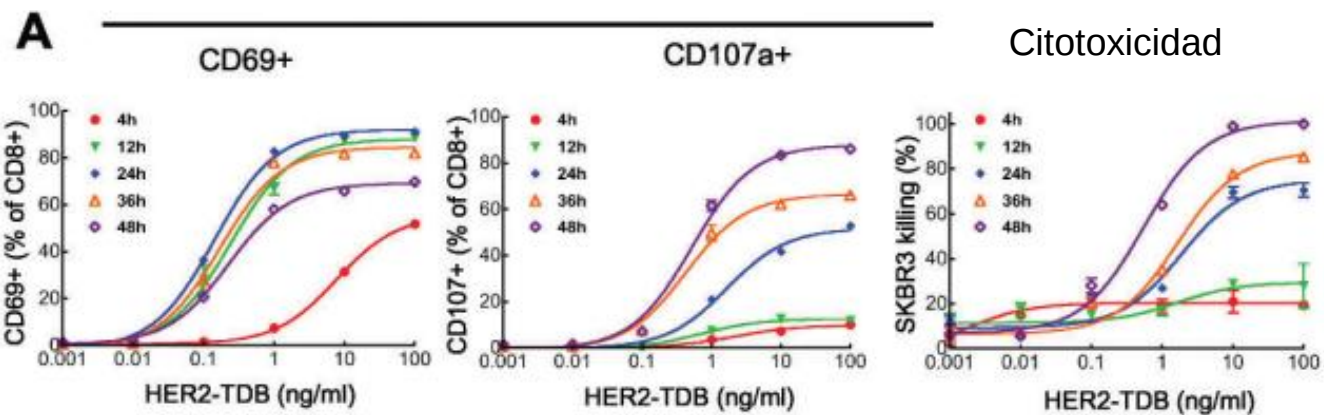


Figura 95A-95C

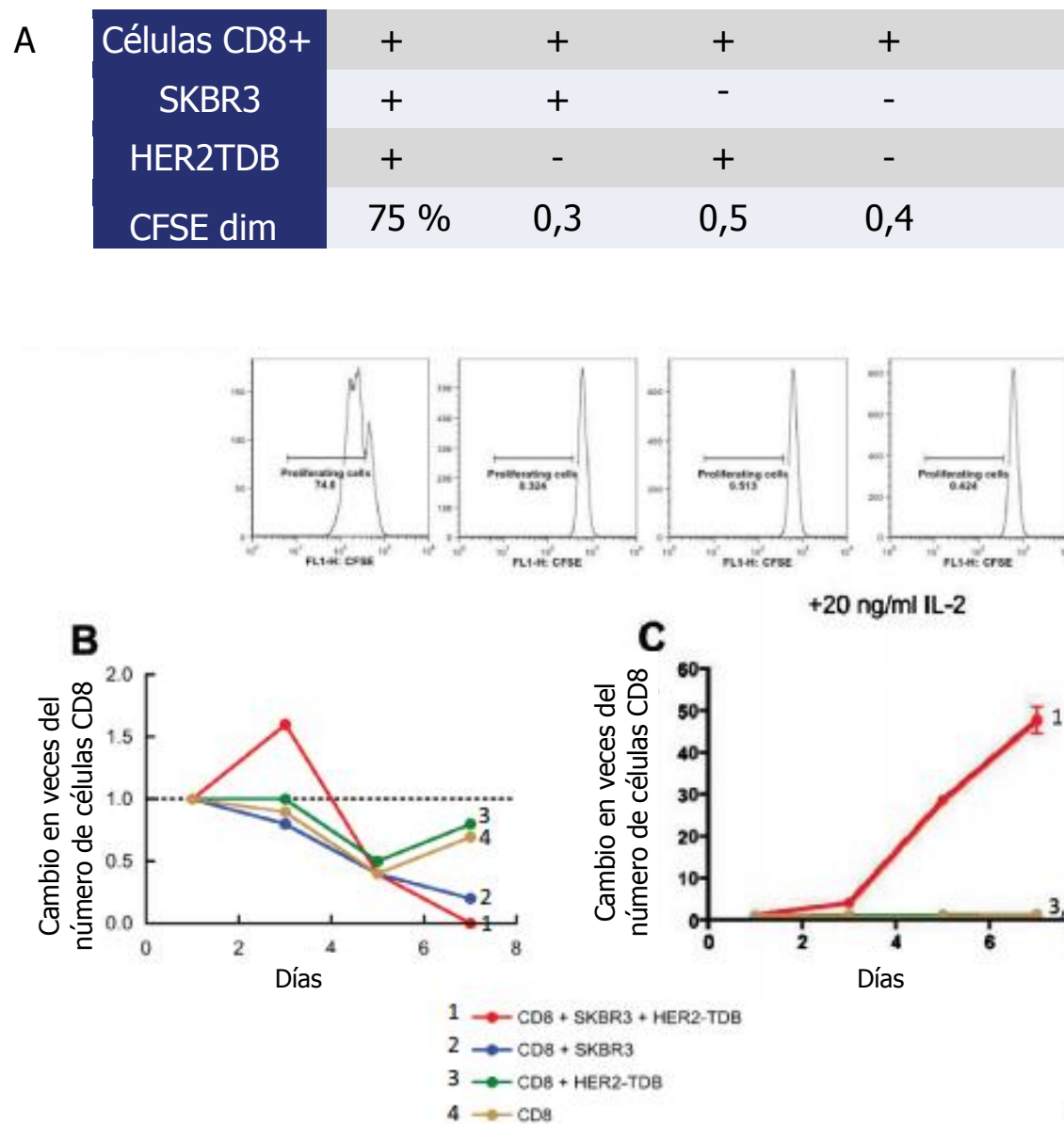


Figura 96A-96E

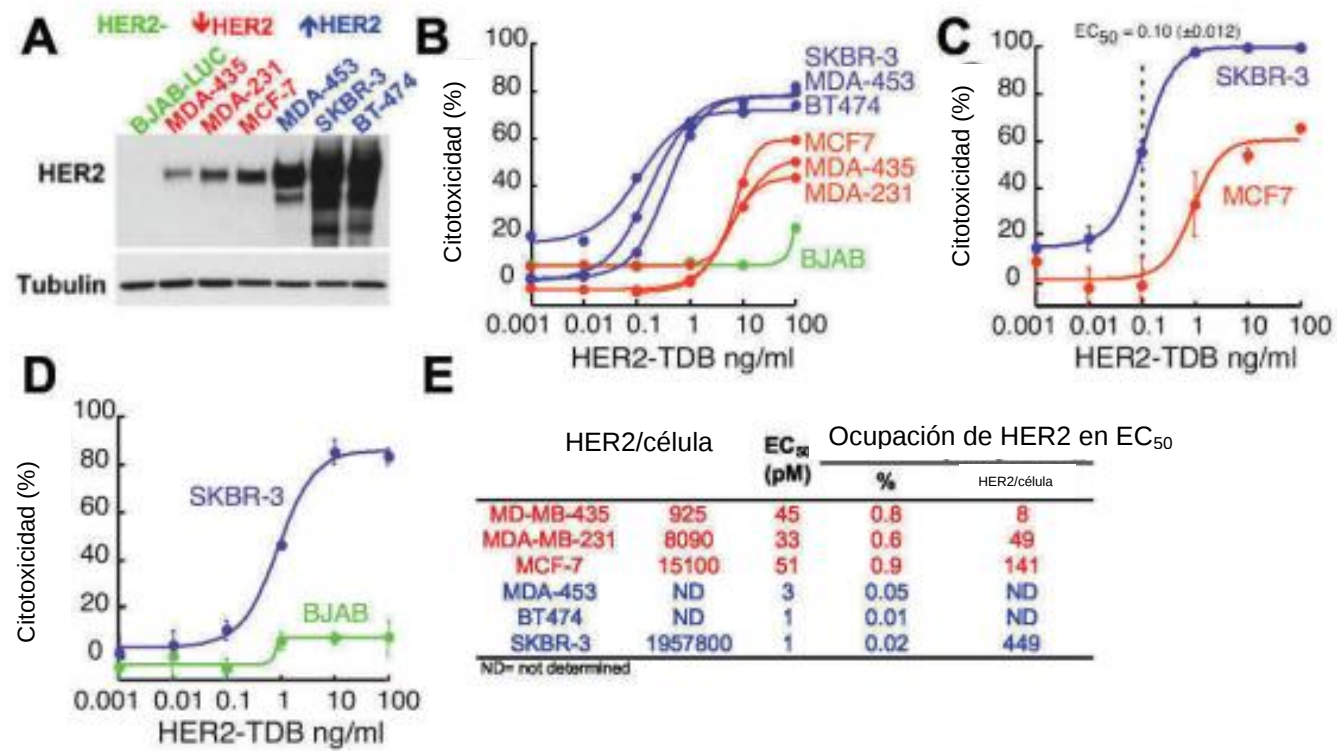


Figura 97A-97C

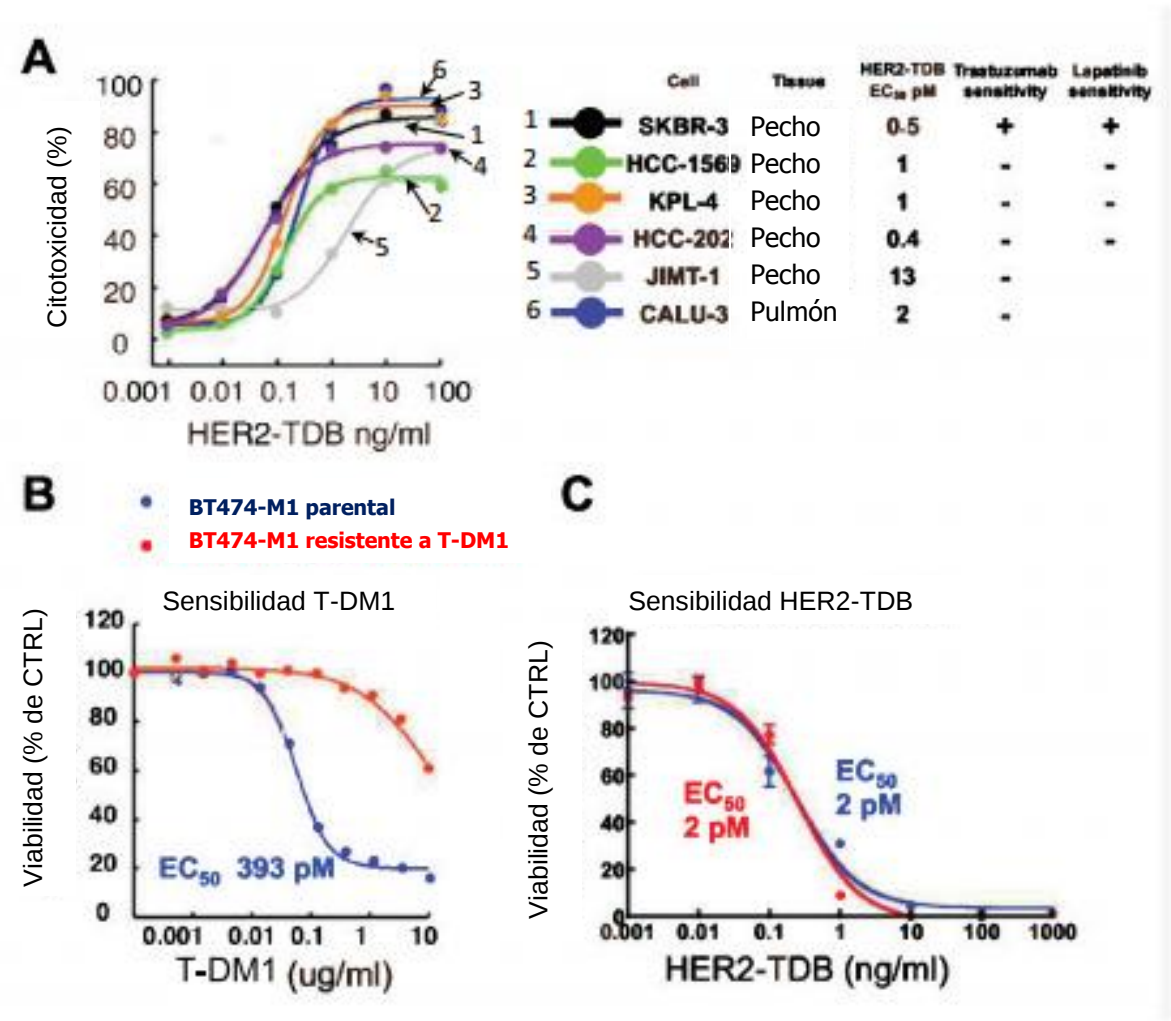


Figura 98

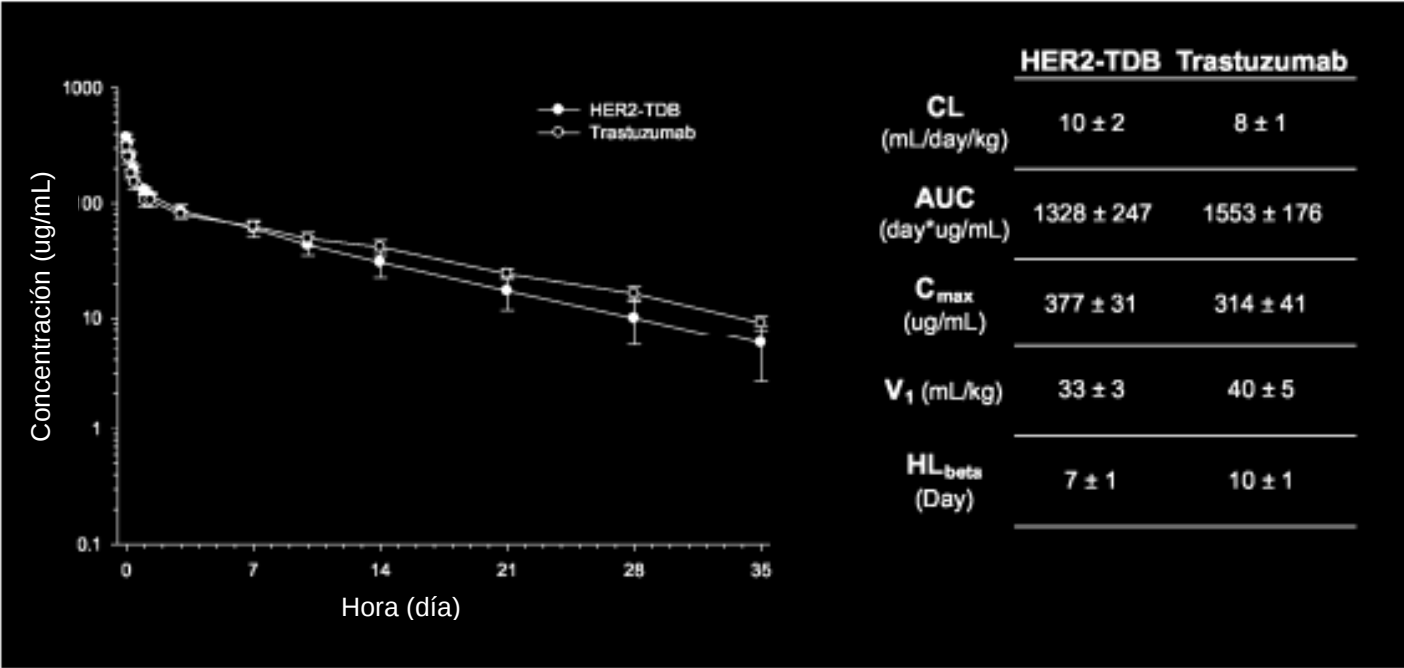


Figura 99A-99G

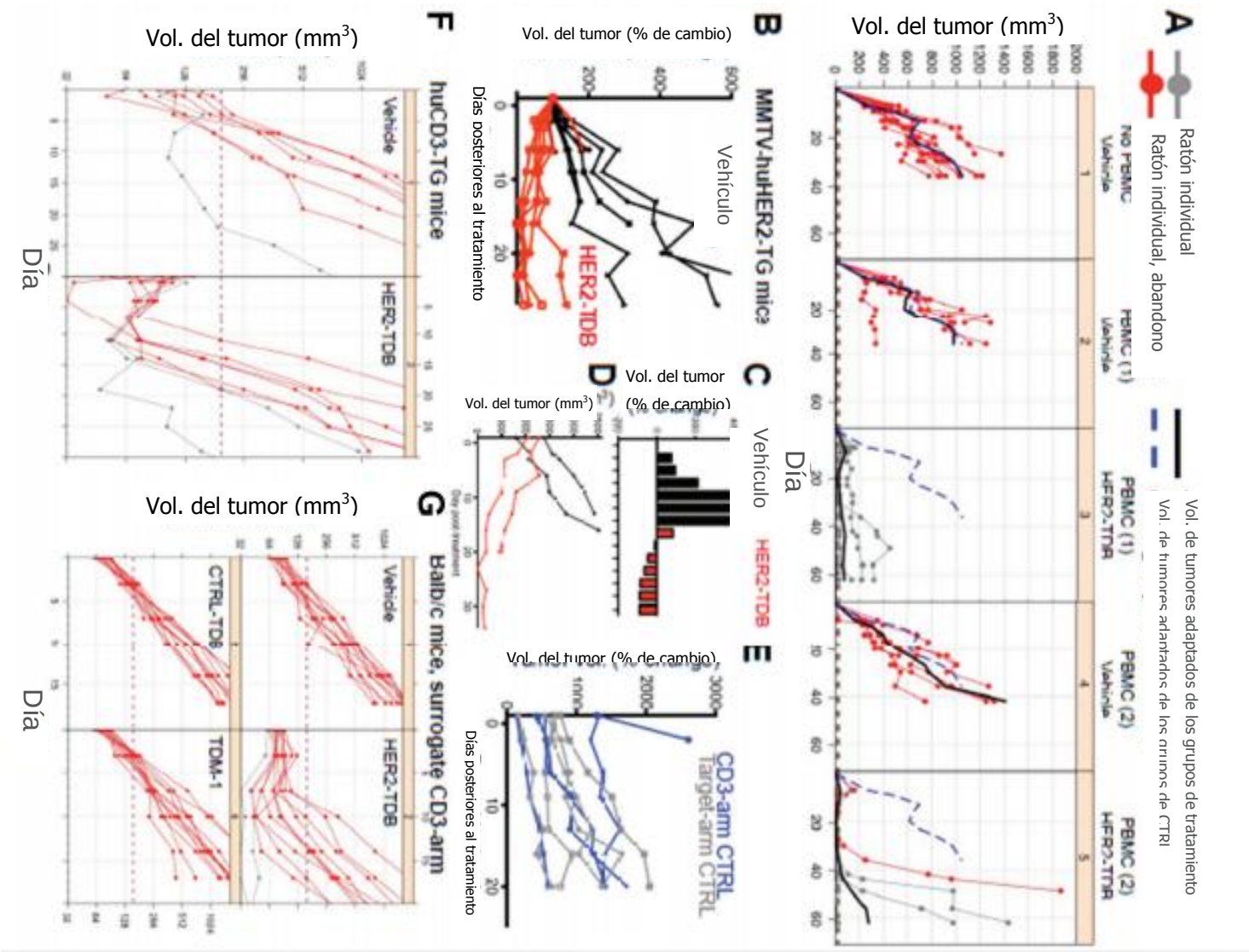


Figura 100A-100B

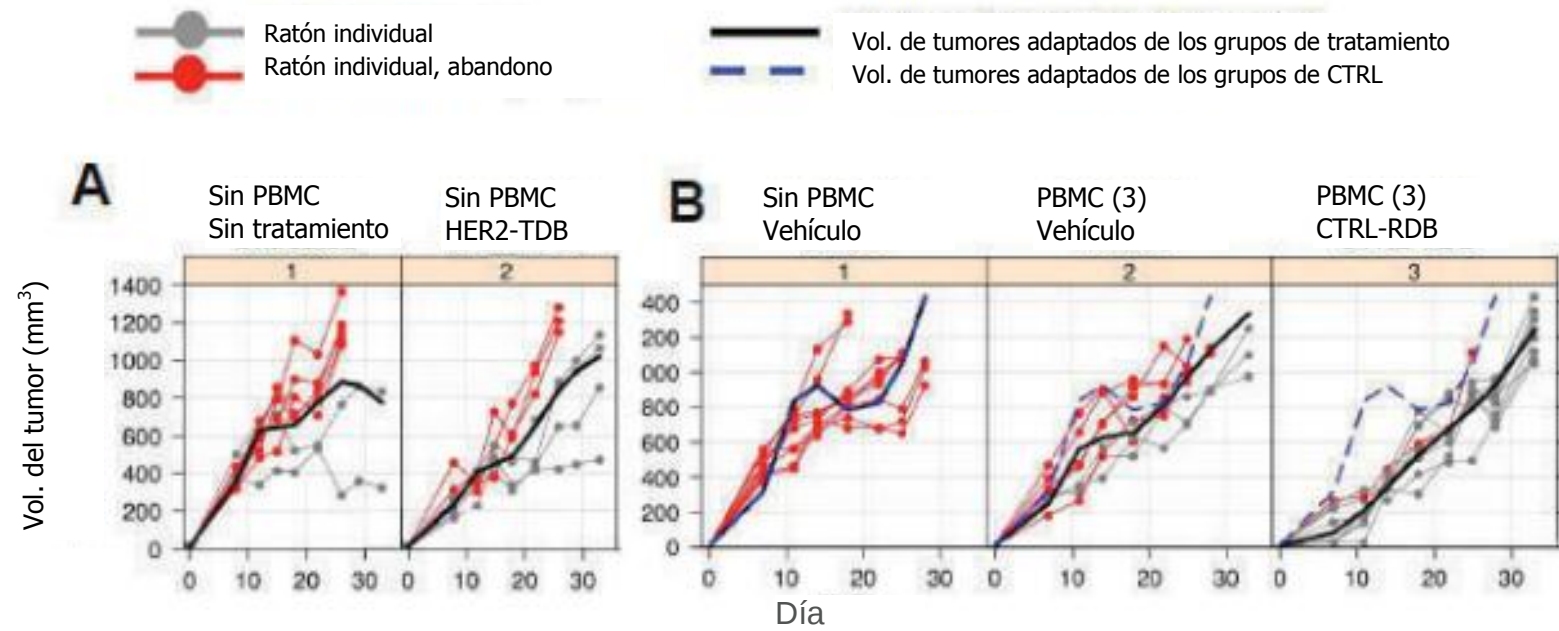


Figura 101A-101B

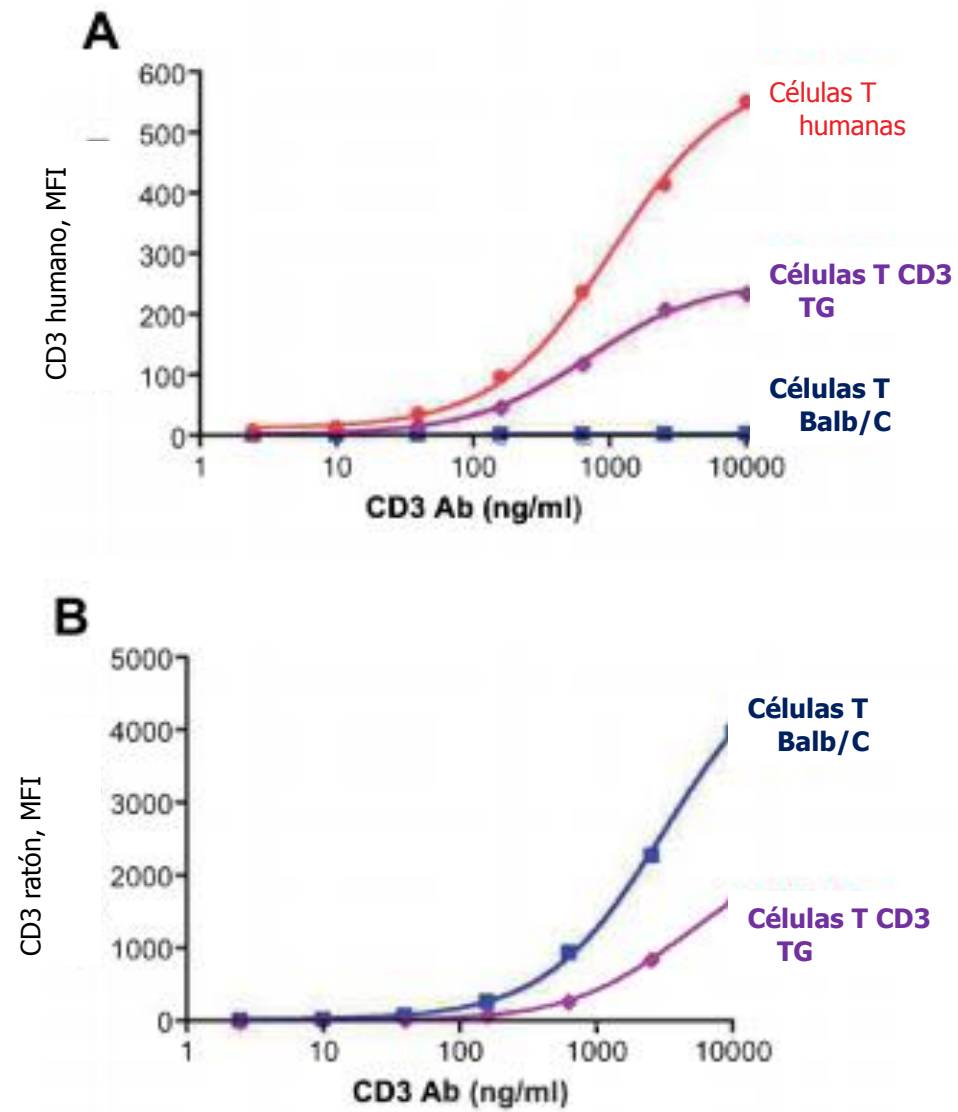


Figura 102A-102B

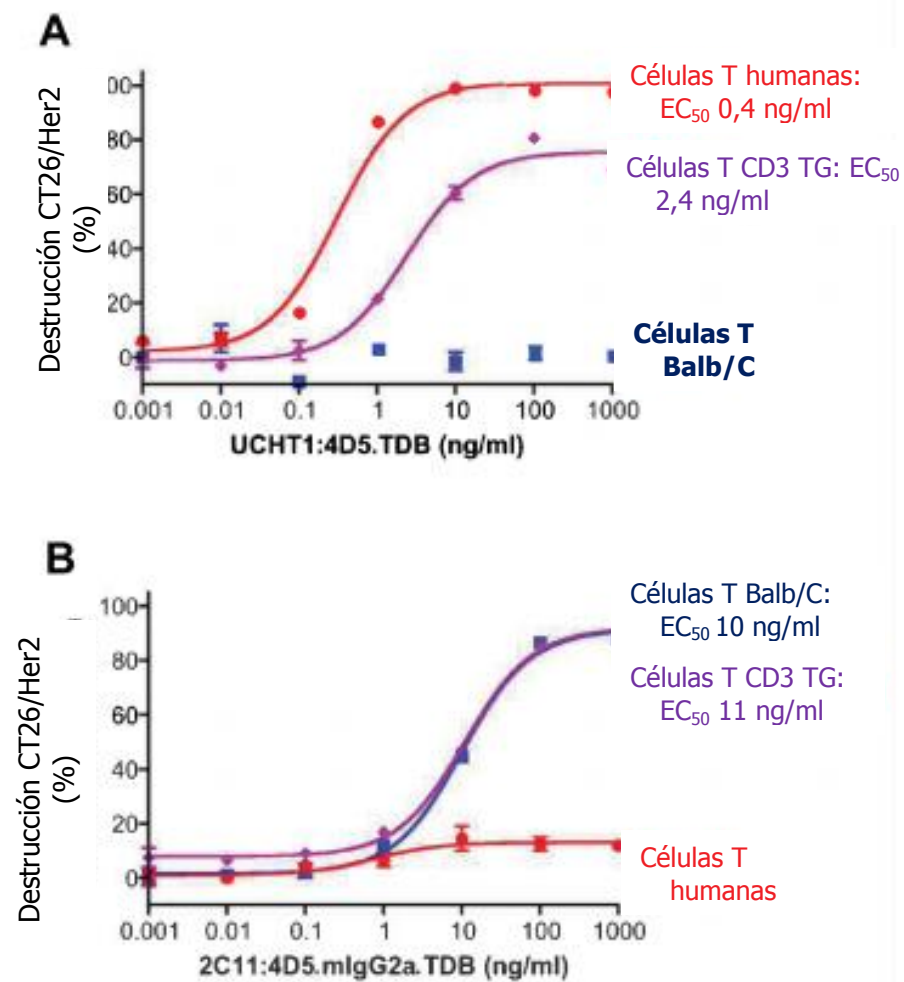


Figura 103

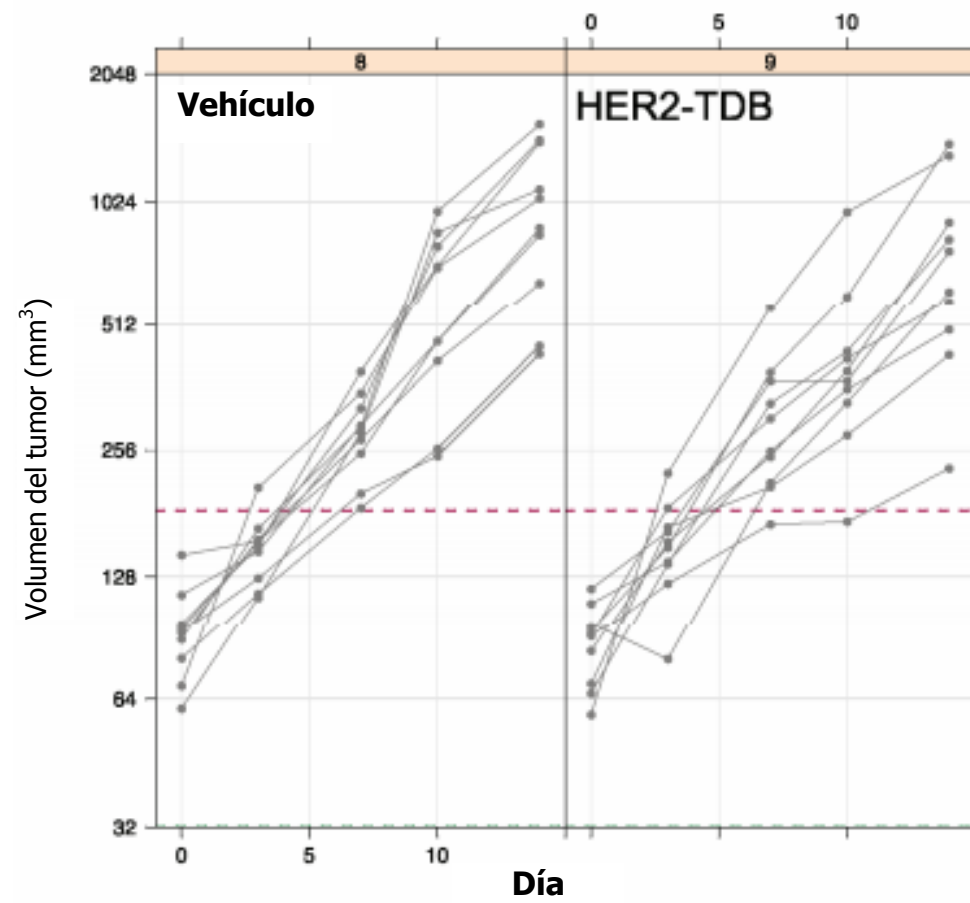


Figura 104

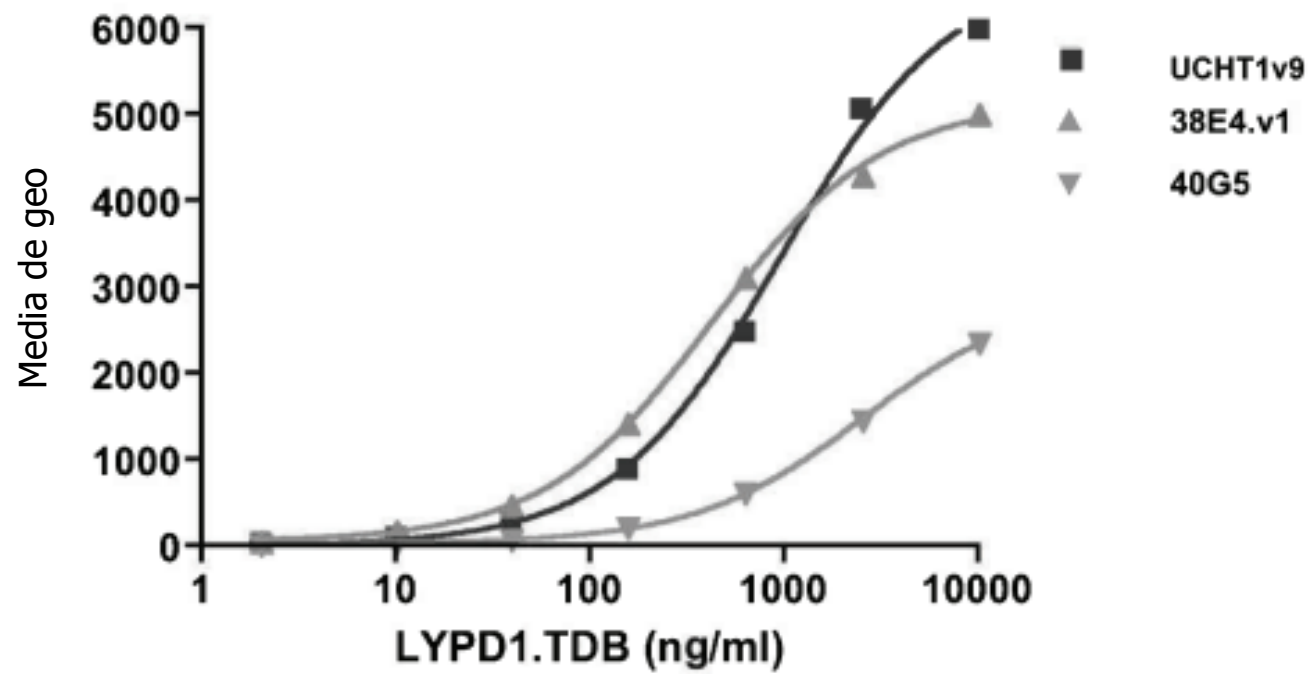
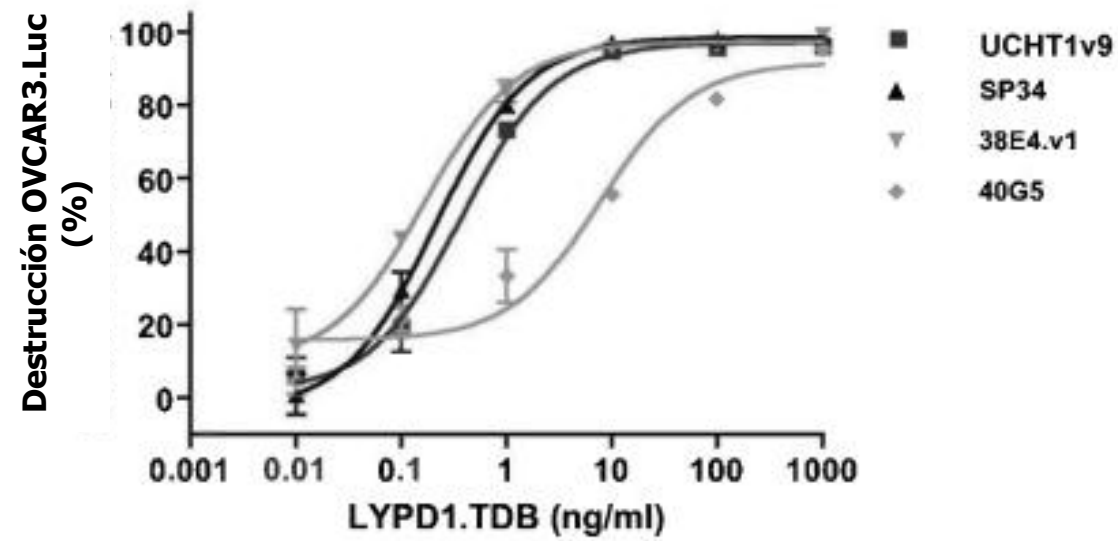


Figura 105



EC50:

H6:UCHT1.v9: 2.5 pM

H6:SP34: 1.4 pM

H6:38E4.v1: 1.1 pM

H6:40G5: 51.6 pM

Figura 106

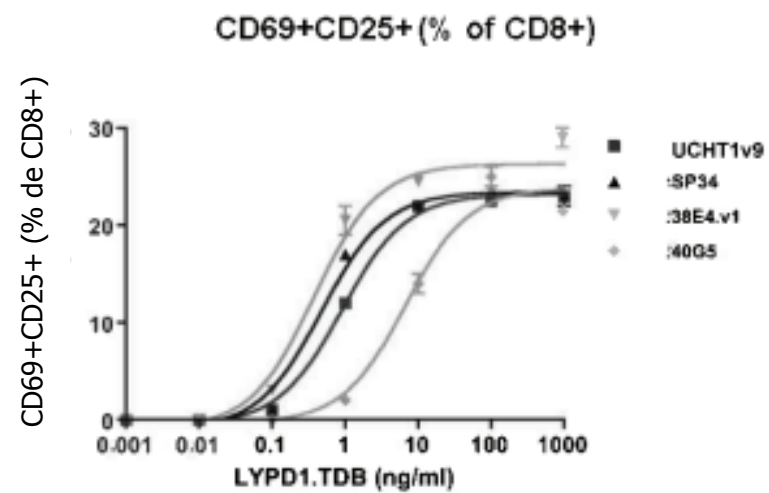
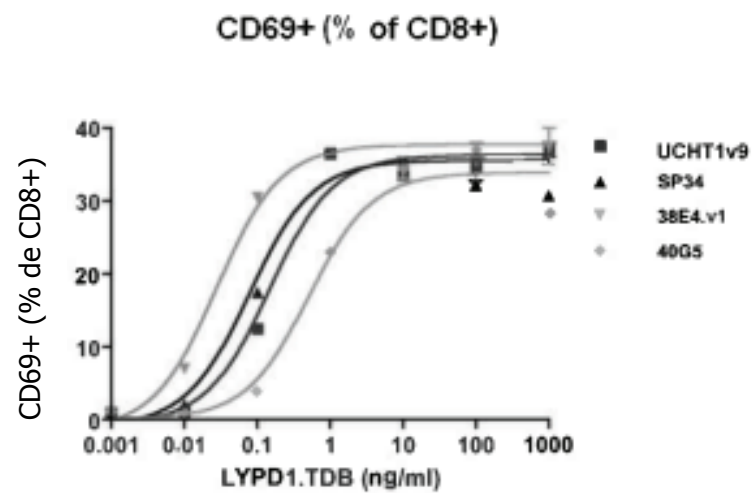


Figura 107

Región variable de la cadena ligera de anti-RET41205.v6

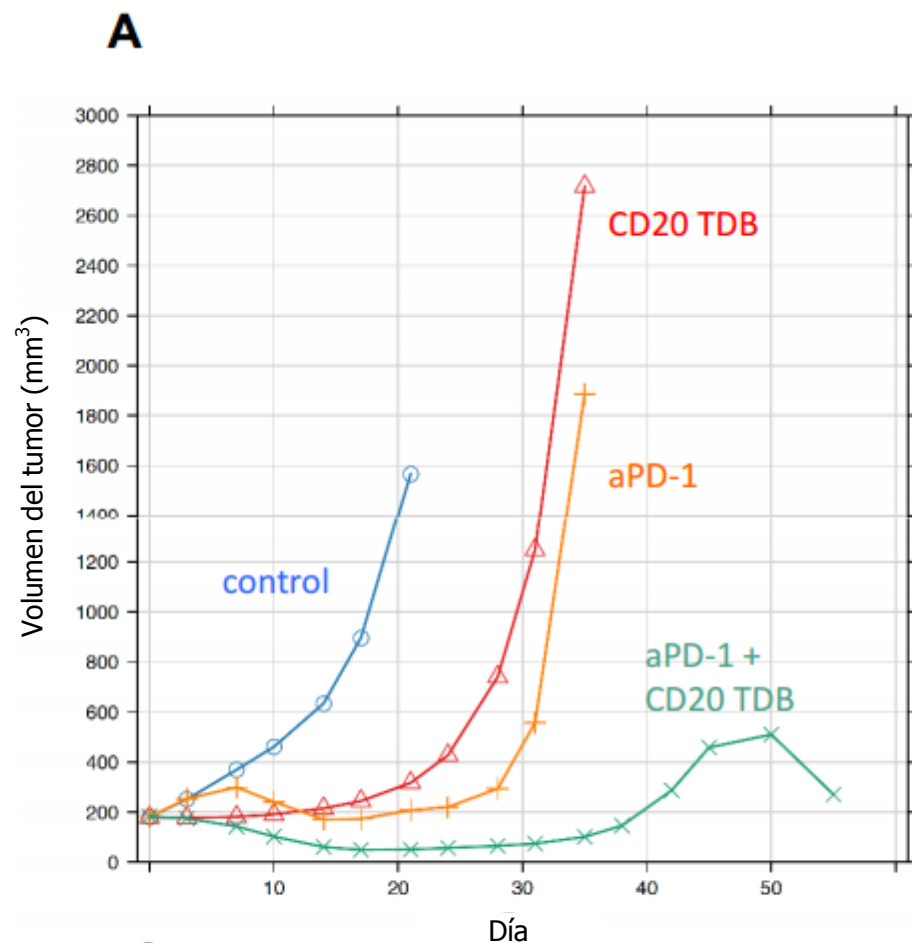
DIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYOOKPGKANKLLISSGSTLOS~~GVPSR~~FSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATY
YCOOHNEYPWTFGOGTKVEIK (N.º DE ID DE SEC.: 620)

Región variable de la cadena pesada de anti-RET41205.v6

EVQ LVESG PG LVKPS ETLS LTCTVSGYSITSDYVWN WIRQPPG KG LE WIG YIHYSGGISYNPSLKSRVTIS RDTS KN Q FS
LKLS SVTAADTAVYYCARGNYDWAFAYWGOGTLVTVSS (N.º DE ID DE SEC.: 619)

Figura 108A-108B

169/169



- | Group No. | Description |
|-----------|--|
| 01 | Vehículo, qwx3, IV |
| 02 | anti-CD20xCD3 TDB (2H7-2C11 murine IgG2), 0.5 mg/kg, qwx3, IV |
| 03 | aPD1 (8F11 DANA mIgG2a), 10 mg/kg, tiwx3, IP |
| 04 | aPD1 (8F11 DANA mIgG2a), 10 mg/kg, tiwx3, IP + anti-CD20xCD3 TDB (2H7-2C11 murine IgG2), 0.5 mg/kg, qwx3, IV |

