

Figura 1

Determinación de la unión celularCE50 de IgGs de CDH6 mediante FACS en Células OVCAR3

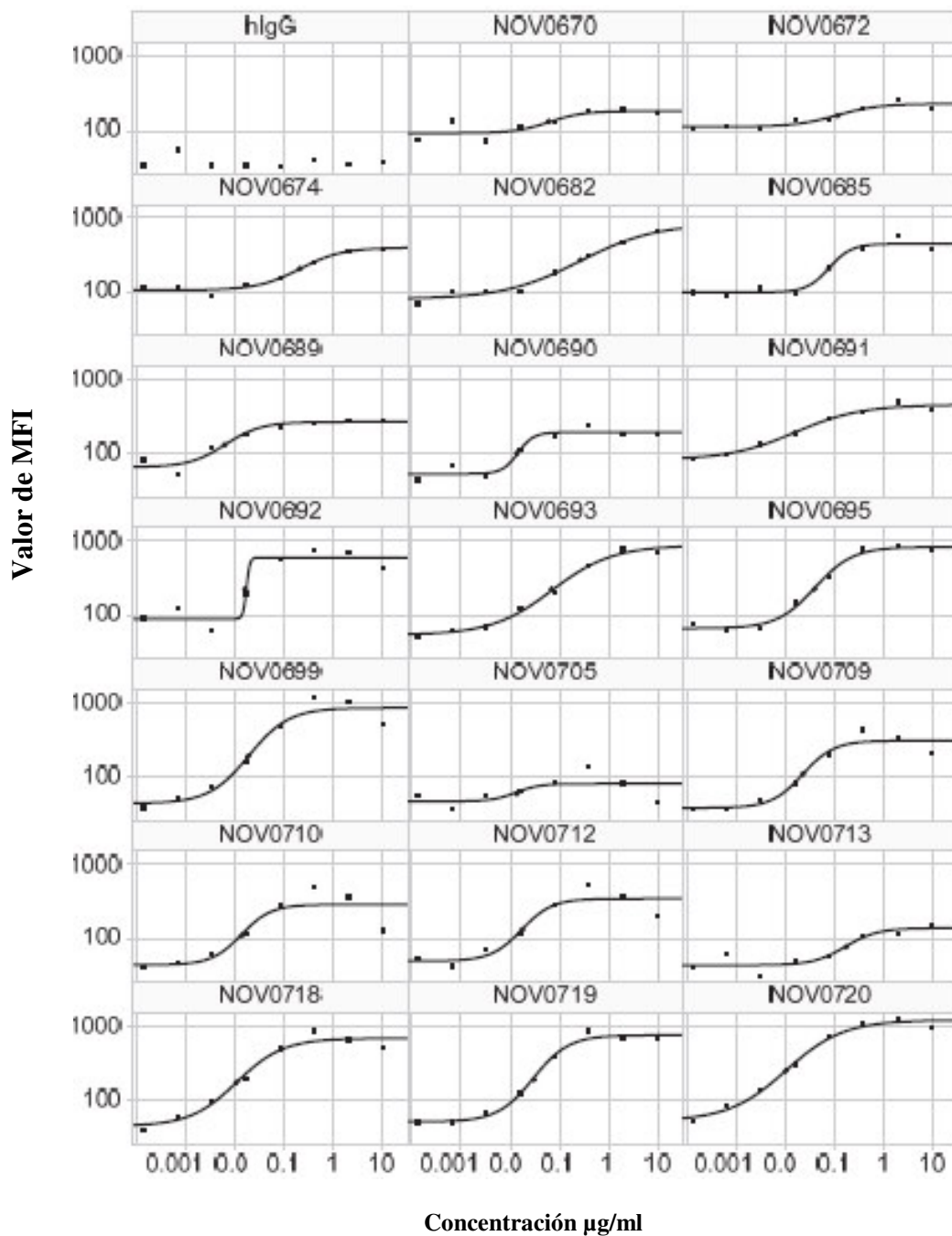


Figura 2

Unión al epítipo de los anticuerpos anti-CDH6 usando un ensayo Biacore de unión competitiva

	NOV1126	NOV1127	NOV1132	NOV0692	NOV0710	NOV0712	NOV0719
NOV1126	8.59	16.47	23.7	7.829	15	9.506	25.42
NOV1127	56.62	36.74	39.28	50.79	32.73	24.73	46.9
NOV1132	30.06	17.82	1.08	23.2	10.62	6.004	20.71
NOV0692	18.7	25.45	17.87	-2.84	8.84	5.12	13.48
NOV0710	36.93	30.92	17.84	17.89	-3.562	-3.264	16.15
NOV0712	26.66	22.38	14.3	14.14	-2.167	-1.821	11.05
NOV0719	61.59	51.5	33.65	35.53	21.94	16.48	-2.356

FIGURA 3

Resumen de datos de intercambio de iones hCDH6(54-615)

Antígeno CDH6, únicamente recaptación de deuterio

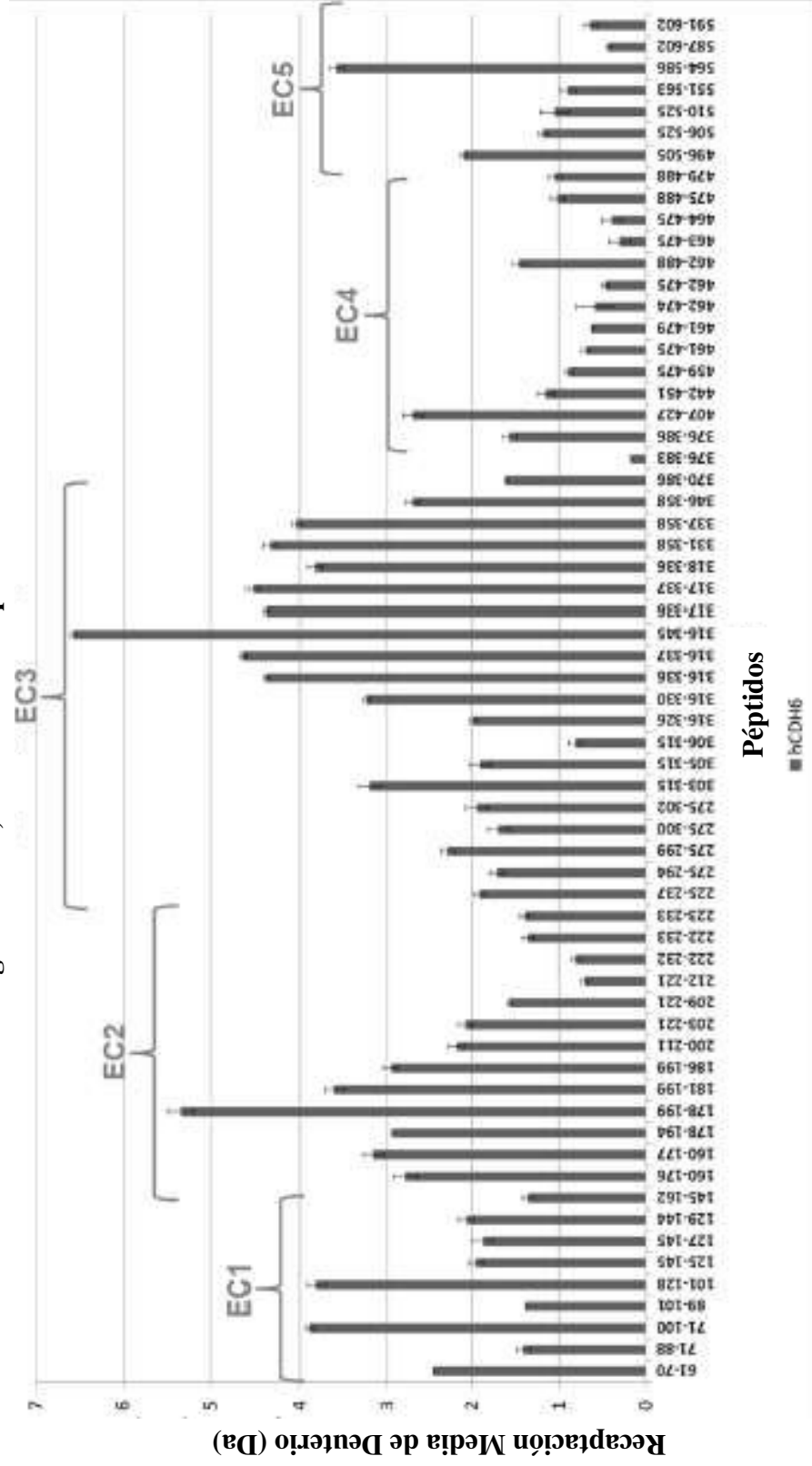
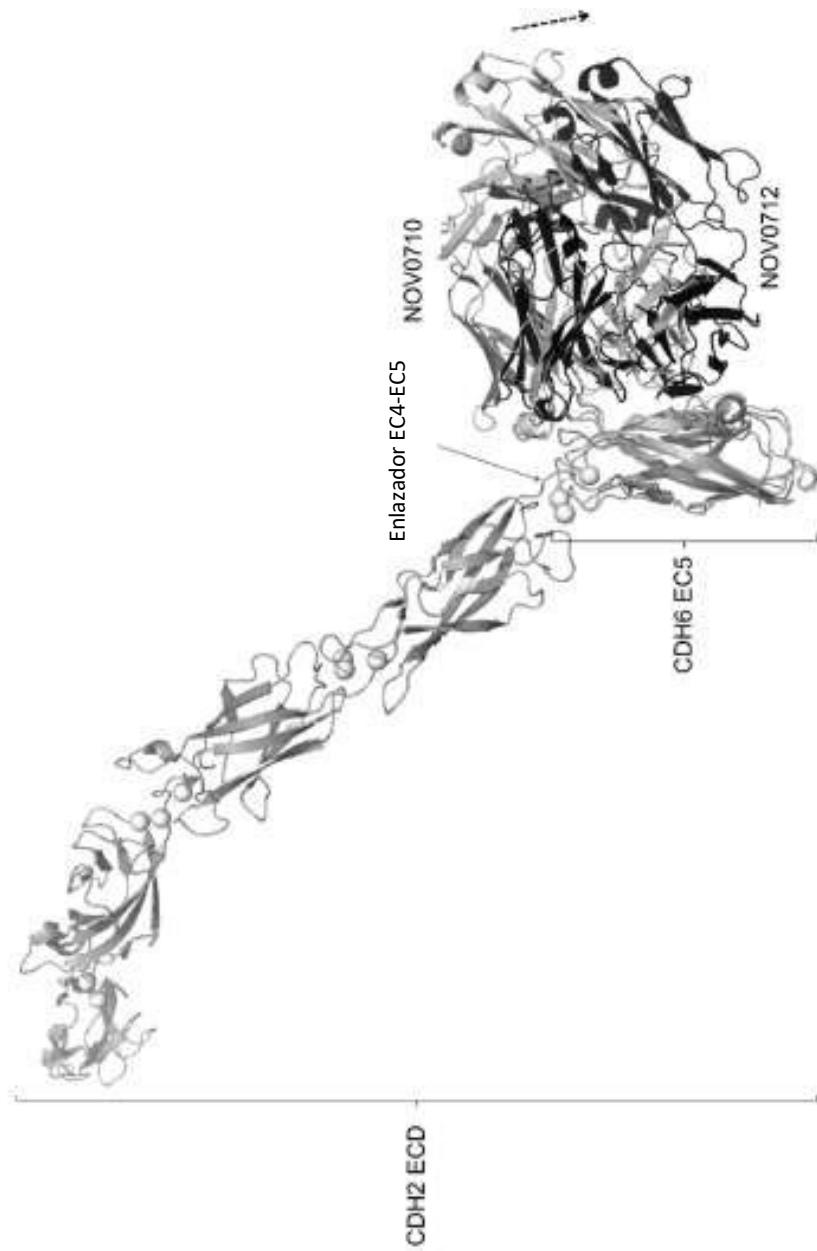


Figura 4

Sobreposición de las estructuras complejas CDH6 EC5/NOV0712 y CDH6 EC5/NOV0710 sobre la estructura completa ECD de CDH2 mediante Sobreposición de los dominios EC5. La cinta gris en NOV0710 y NOV0712 se representa en negro



CDH6 sobrepuesto en la estructura de CDH2 ECD

Figura 5

Panel Superior: Unión de la estructura NOV0712 a CDH6; Panel Superior: Unión general de la estructura de NOV0712 a EC5 de CDH6 (Izq.) y vista detallada de los residuos del epítipo de NOV0712 en CDH6 (Derecha, las uniones están marcadas); Panel inferior: NOV0712 se une en su mayoría al bucle de unión a Ca^{2+} en EC5 CDH6 (residuos 571-579) e induce una conformación “hacia afuera” del bucle

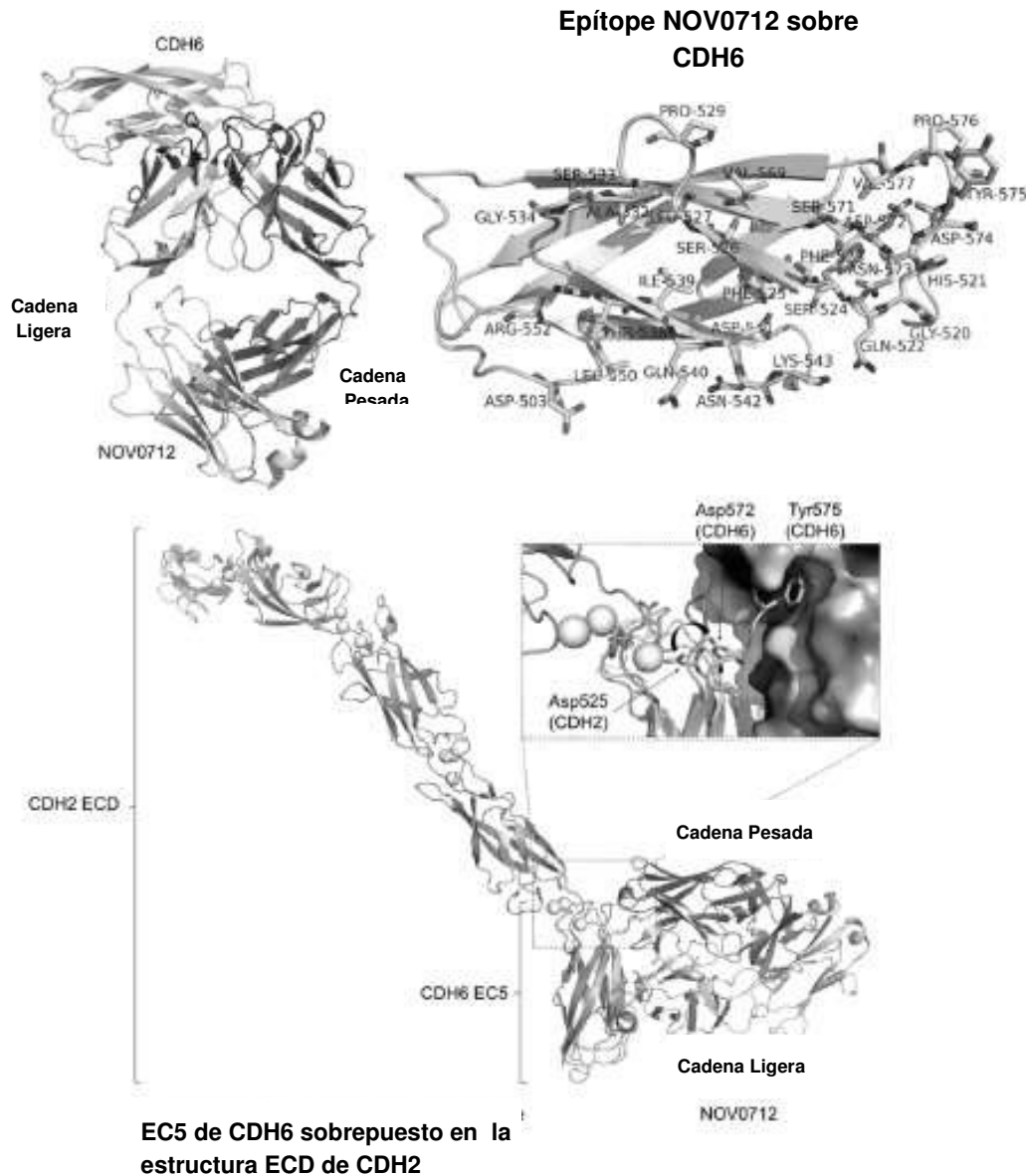


Figura 6

Panel Superior: Unión de la estructura NOV0710 a CDH6; Panel Superior: Unión general de la estructura de NOV0710 a EC5 de CDH6 (Izq.) y vista detallada de los residuos del epítipo de NOV07120 en CDH6 (Derecha, las uniones están marcadas); Panel inferior: NOV0710 se une en su mayoría al bucle de unión a Ca^{2+} en EC5 CDH6 (residuos 571-579) e induce una conformación “hacia afuera” del bucle

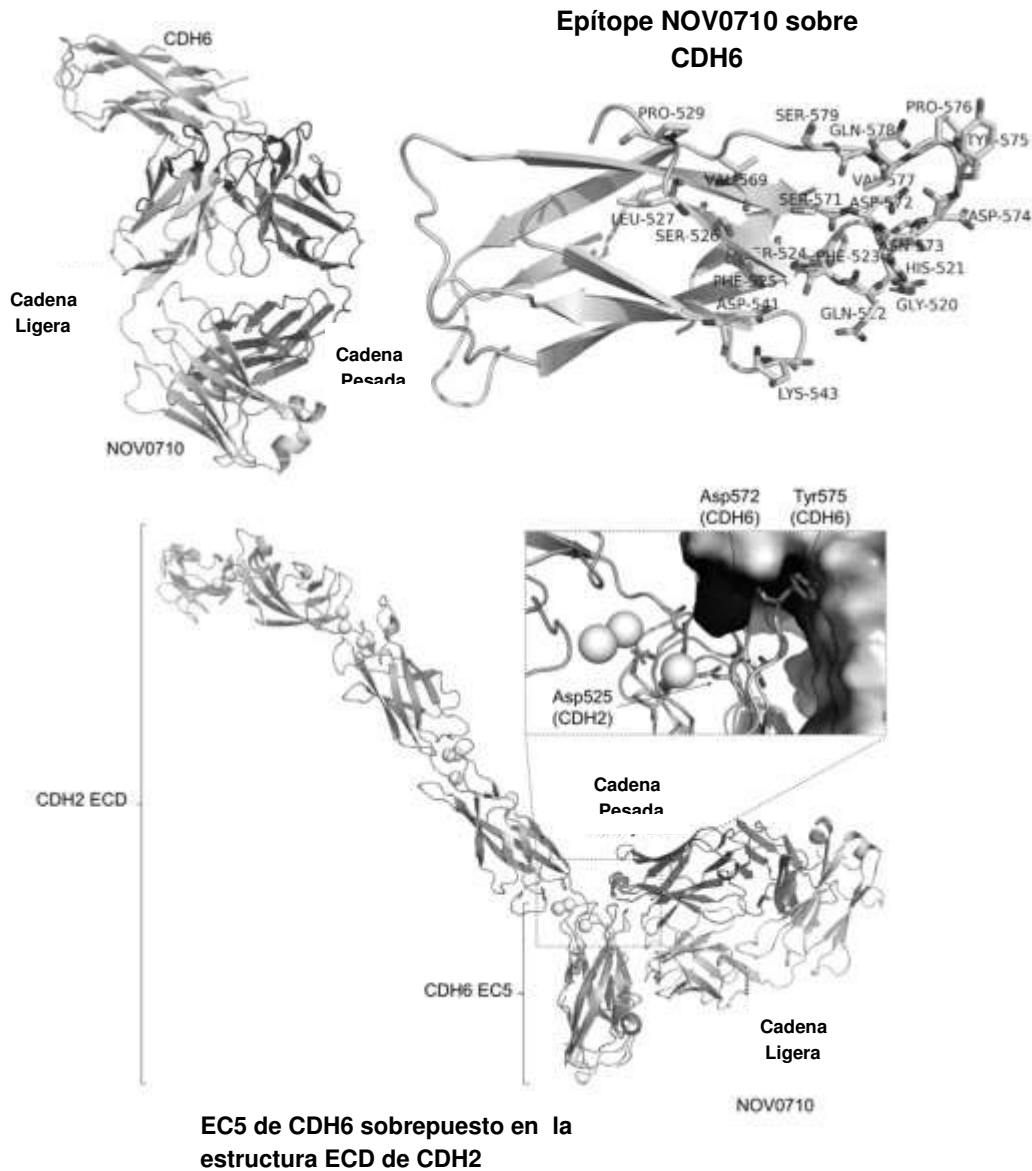


Figura 7

Ensayo de ELISA para evaluar la unión de anticuerpos de CDH6 a formas de tipo silvestre y mutantes de CDH6

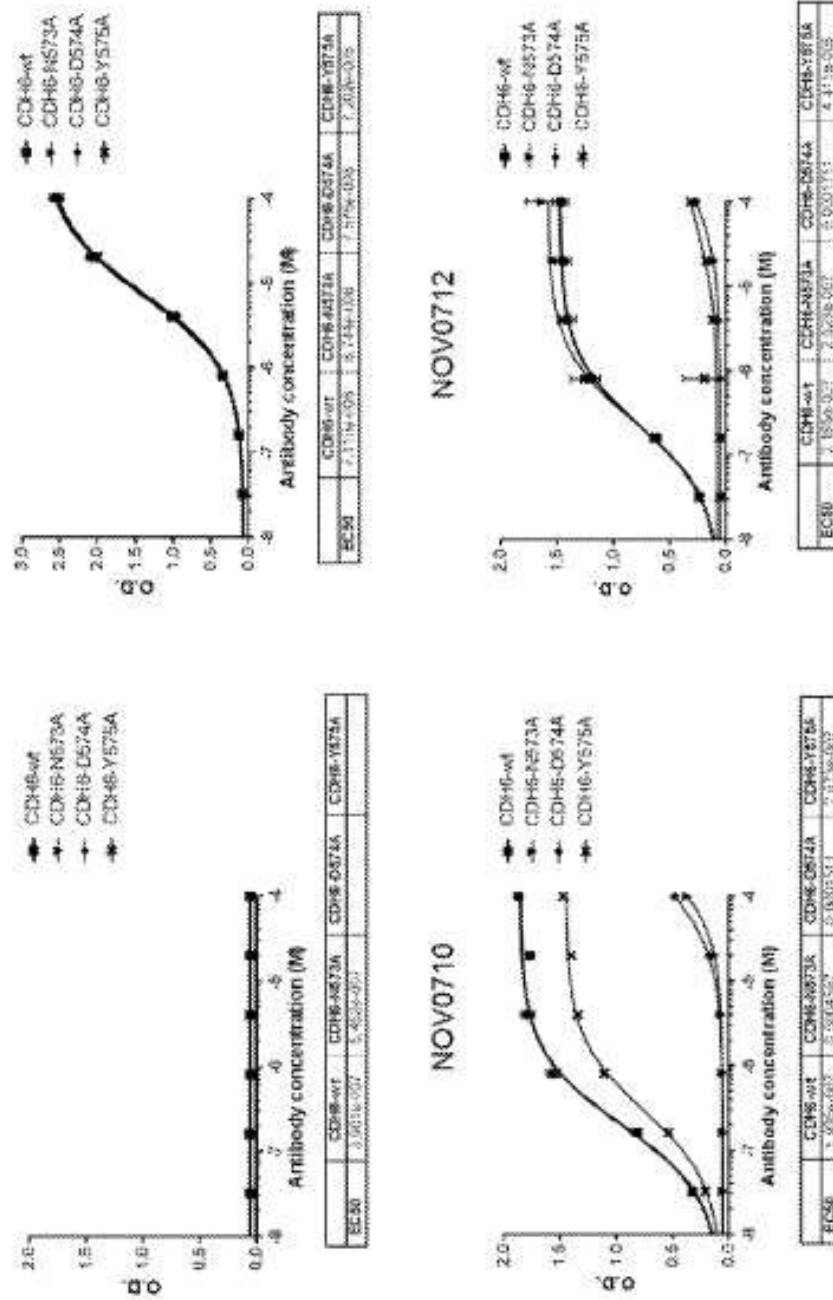


Figura 8

Unión celular de anticuerpos que se dirigen a CDH6 ya sea en una forma no conjugada o en un conjugado de fármaco sulfo-SPDB-DM4 en un panel de líneas celulares de CHO

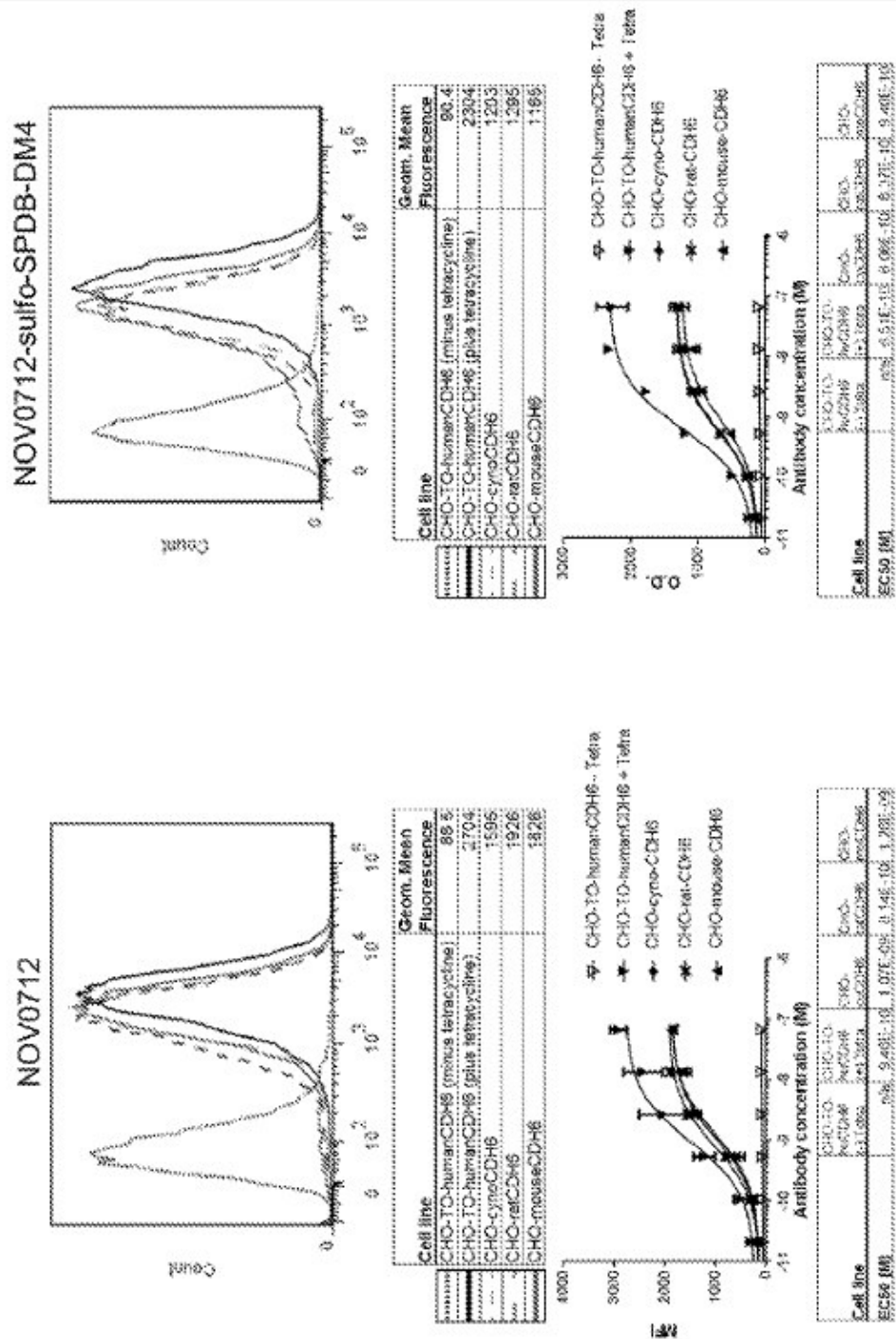


Figura 9

Análisis FACS de la expresión de CDH6 en las líneas celulares de cáncer de ovario OVCAR3, OVCAR3_shRNA, OVCAR8 y OVCAR8_modificado_CDH6+

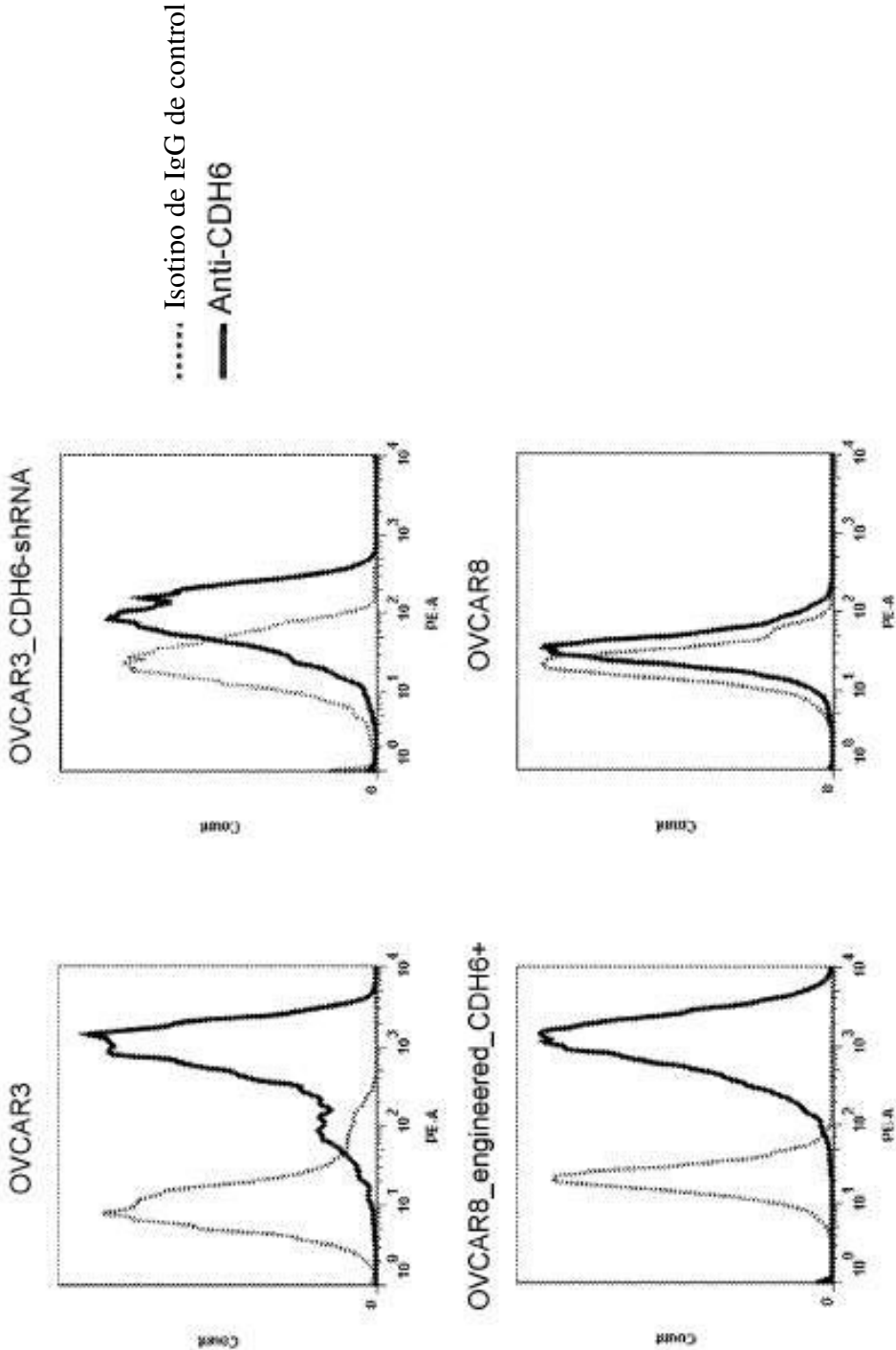


Figura 10

Unión celular de anticuerpos que se dirigen a CDH6 o IgG de control ya sea en una forma no conjugada o en un conjugado de fármaco anticuerpo sulfo-SPDB-DM4 en un panel de líneas celulares de cáncer de ovario

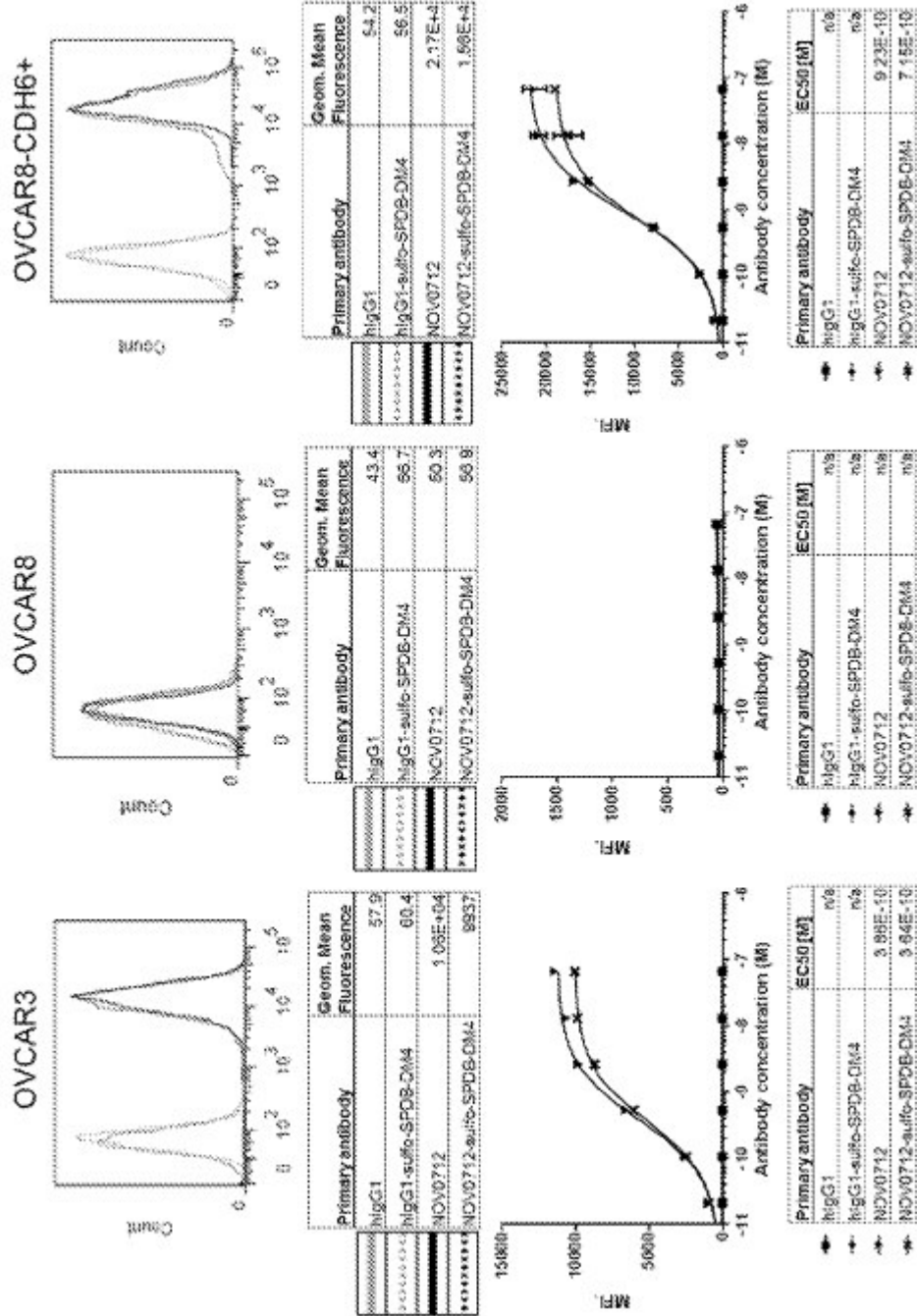


Figura 11

Actividad celular In Vitro de ADCs anti-CDH6 como conjugados SMCC-DM1 y SPDB-DM4 en líneas celulares de cáncer de ovario

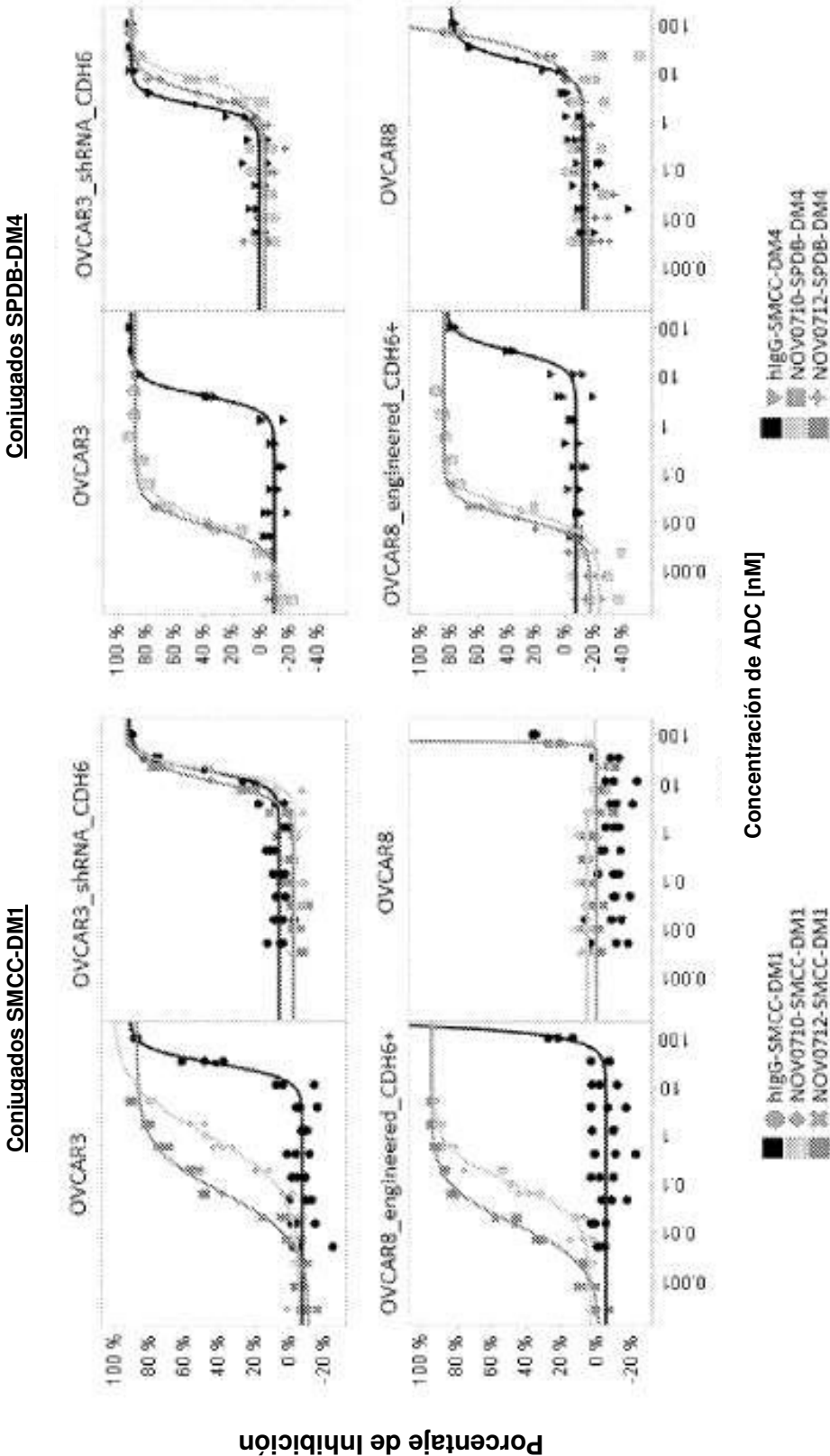


Figura 12

Actividad celular In Vitro de anticuerpos anti-CDH6 o IgG de control ya sea en forma no conjugada o como un conjugado de fármaco anticuerpo sulfo-SPDB-DM4

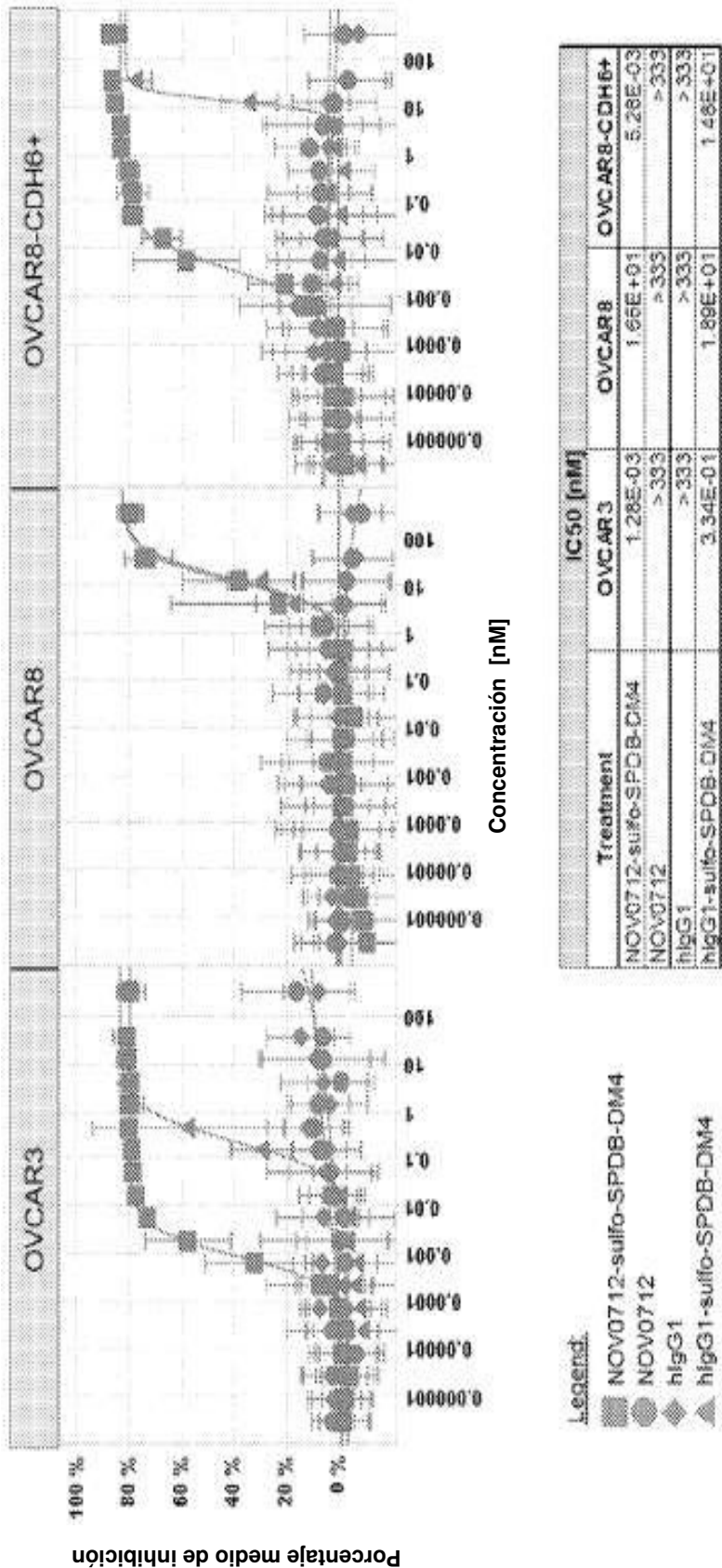


Figura 15

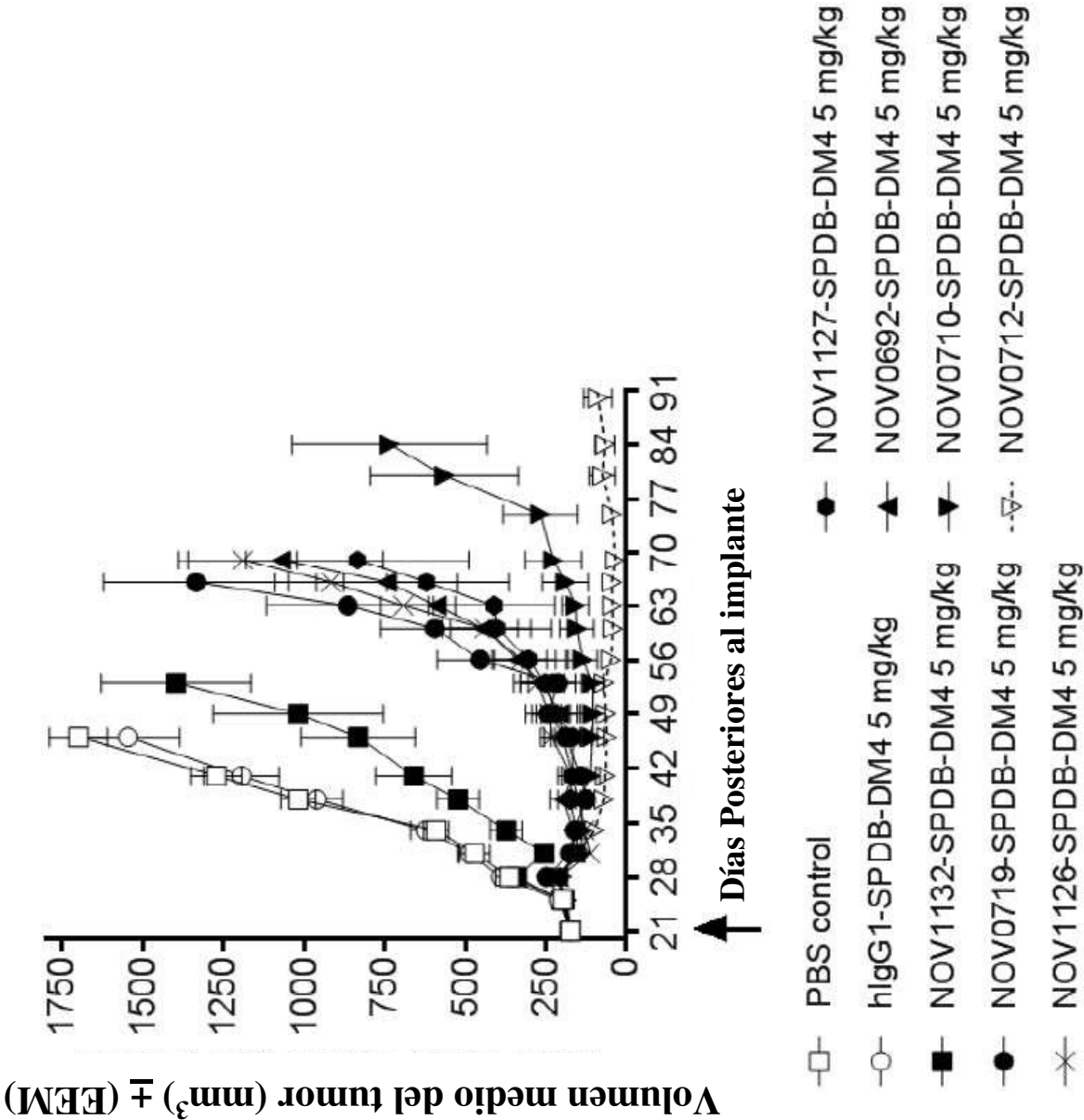


Figura 16

Eficacia In vivo de los anticuerpos anti-CDH6 como conjugados SPDB-DM4 y SMCC-DM1 en un modelo de xenoinjerto de ratón de cáncer de ovario

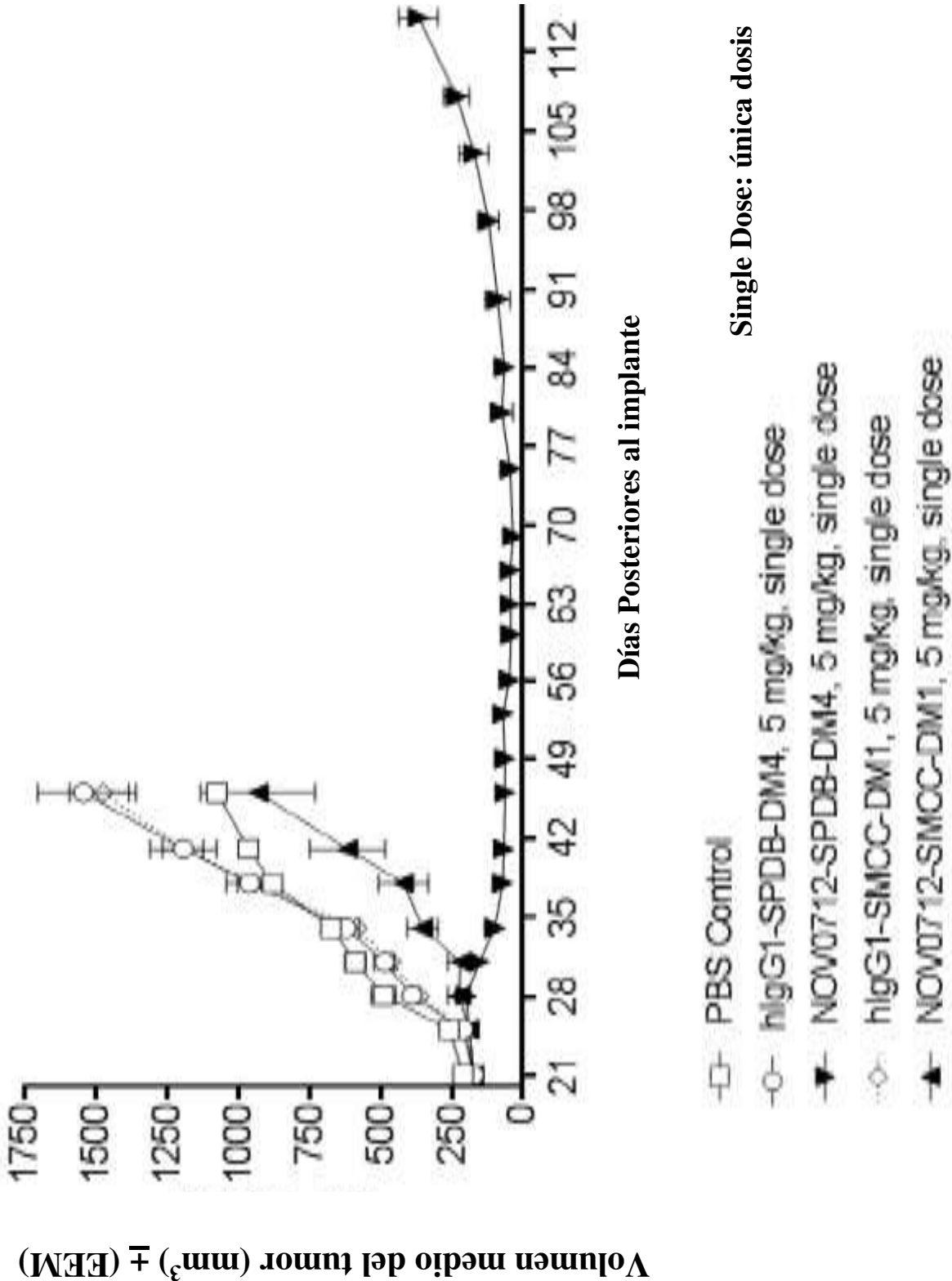


Figura 17

Eficacia In vivo de los anticuerpos anti-CDH6 en diferentes formatos de enlazador/carga útil en ratones con xenoinjerto de tumor derivado de paciente en un modelo de cáncer de ovario (carcinoma seroso).

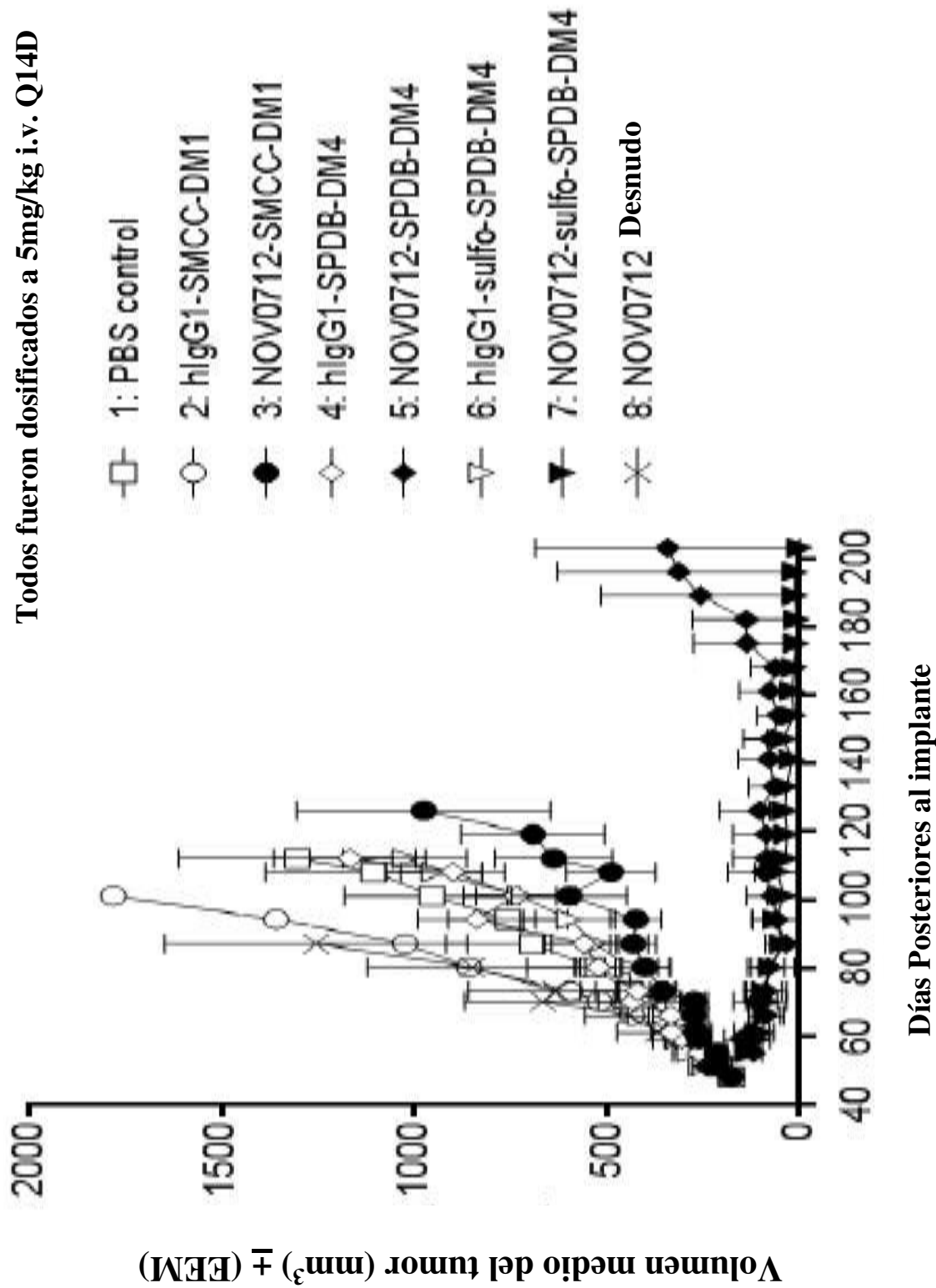


Figura 18

Eficacia In vivo de los anticuerpos anti-CDH6 en diferentes formatos de enlazador/carga útil en ratones con xenoinjerto de tumor paciente en un modelo de cáncer de ovario.

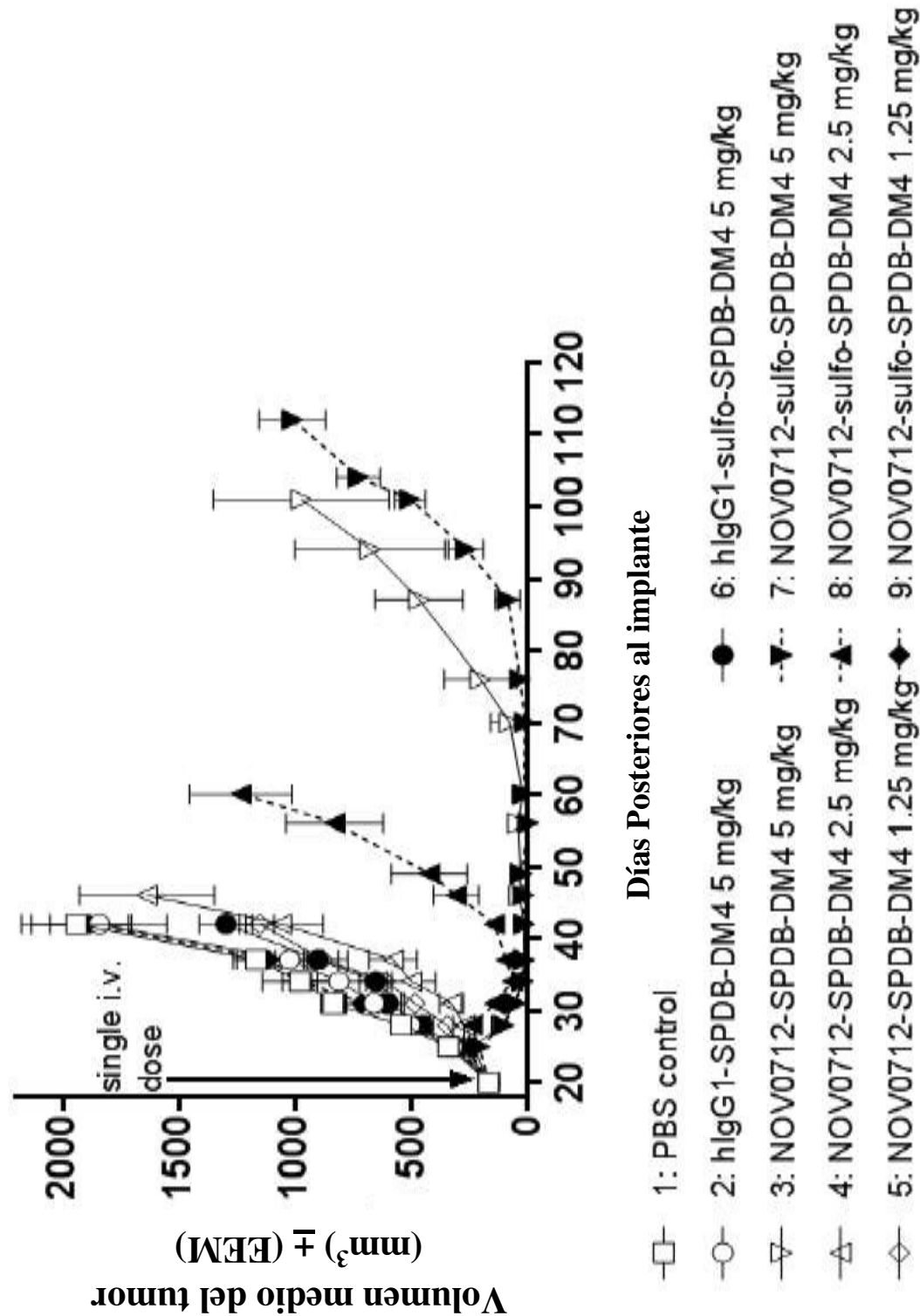


Figura 19

Eficacia In vivo de los anticuerpos anti-CDH6 en diferentes formatos de enlazador/carga útil en ratones con xenoinjerto de tumor derivado de paciente en un modelo de cáncer de ovario.

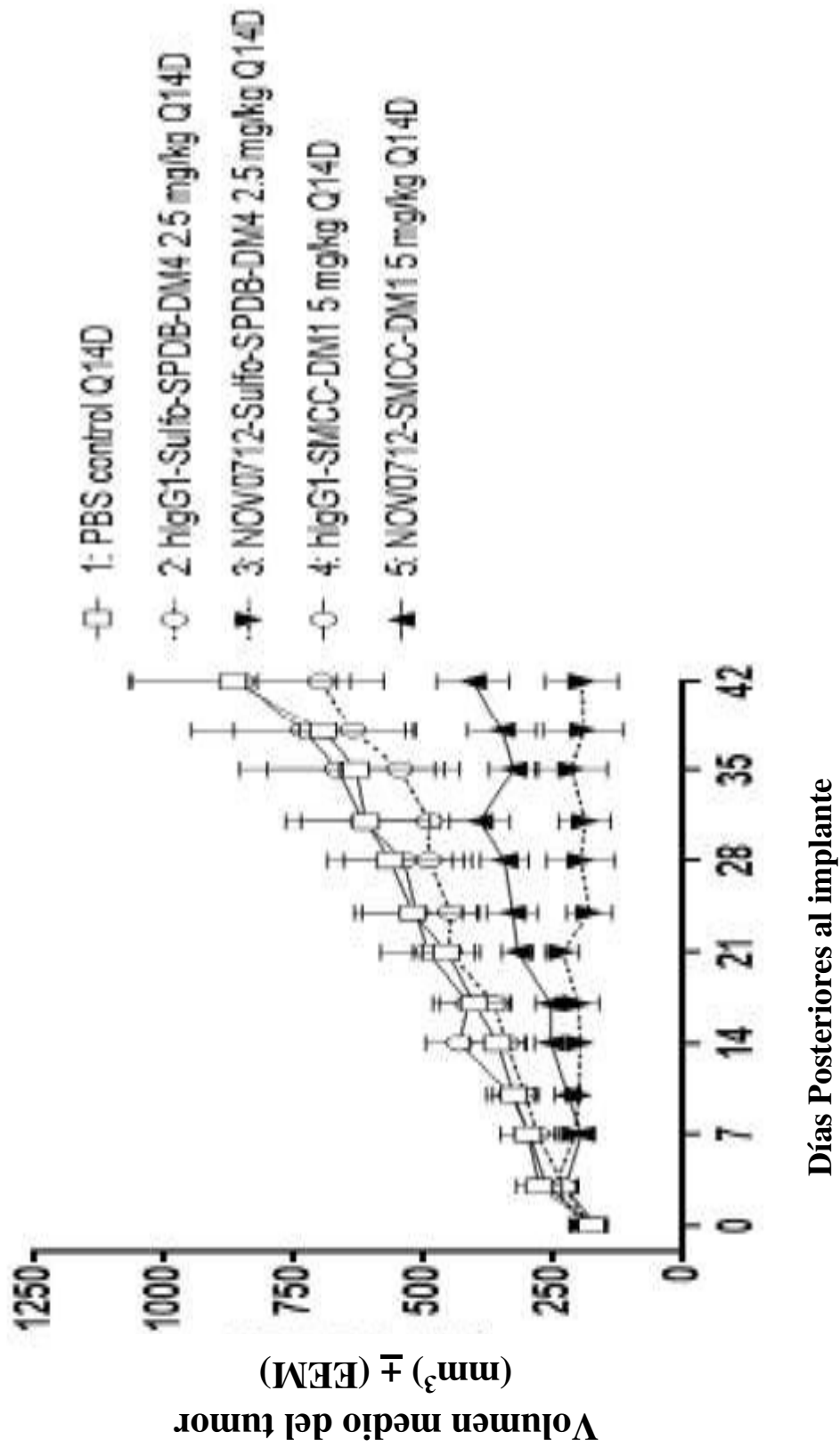
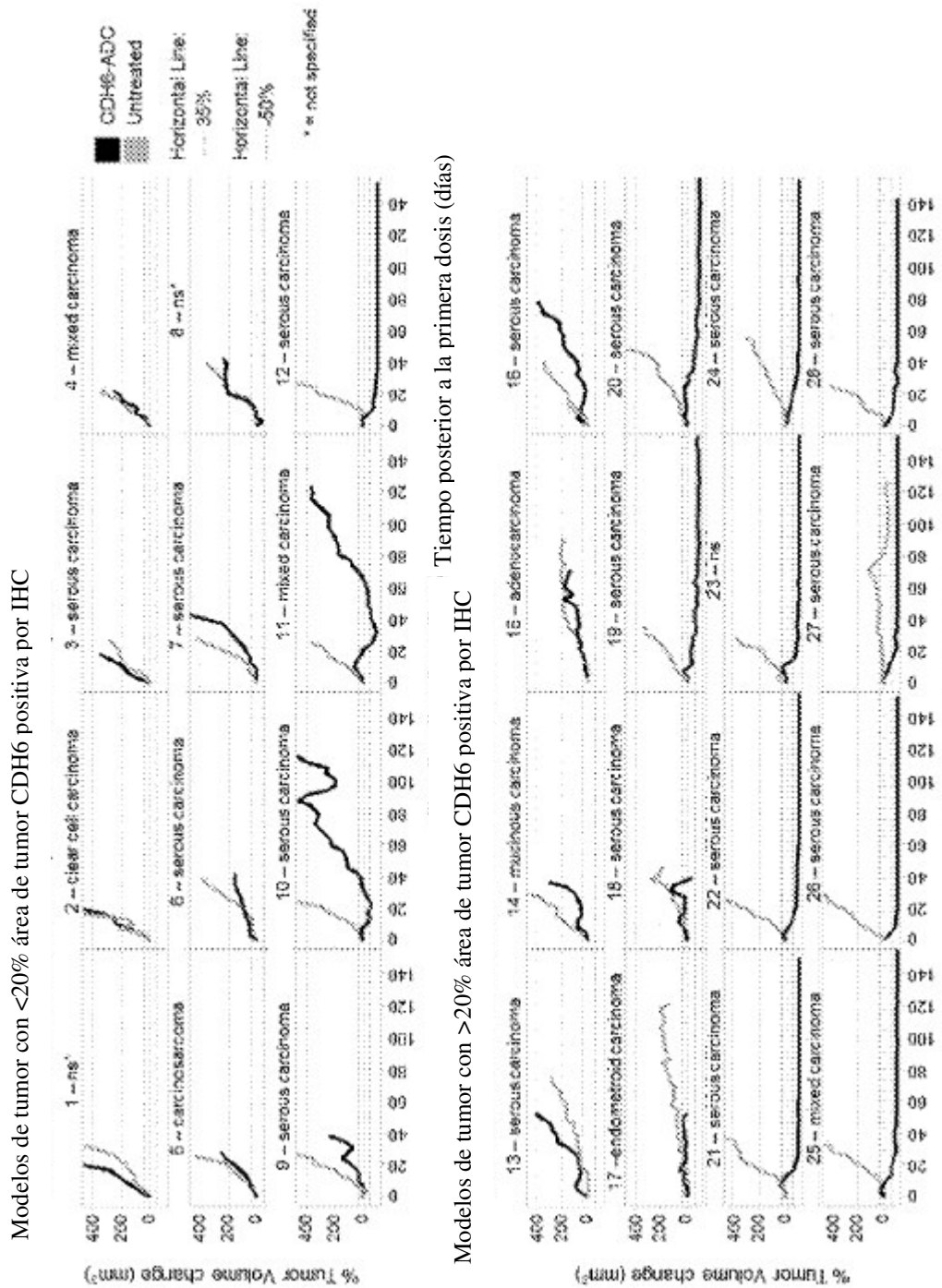


Figura 20

Eficacia In vivo de ADC anti-CDH6 (NOV0712-sulfo-SPDB-DM4; 5mg/kg i.v.) en un panel de modelos primarios de xenoinjerto de ratón derivado de paciente de cáncer de ovario.



Tiempo posterior a la primera dosis (días)

Figura 21

Eficacia In vivo de ADC anti-CDH6 (NOV0712-sulfo-SPDB-DM4) dosificado ya sea 2.5 mg/kg Q14D o 5 mg/kg Q14D o 5 mg/kg en un modelo primarios de xenoinjerto de ratón derivado de paciente de cáncer de ovario (carcinoma de células renales).

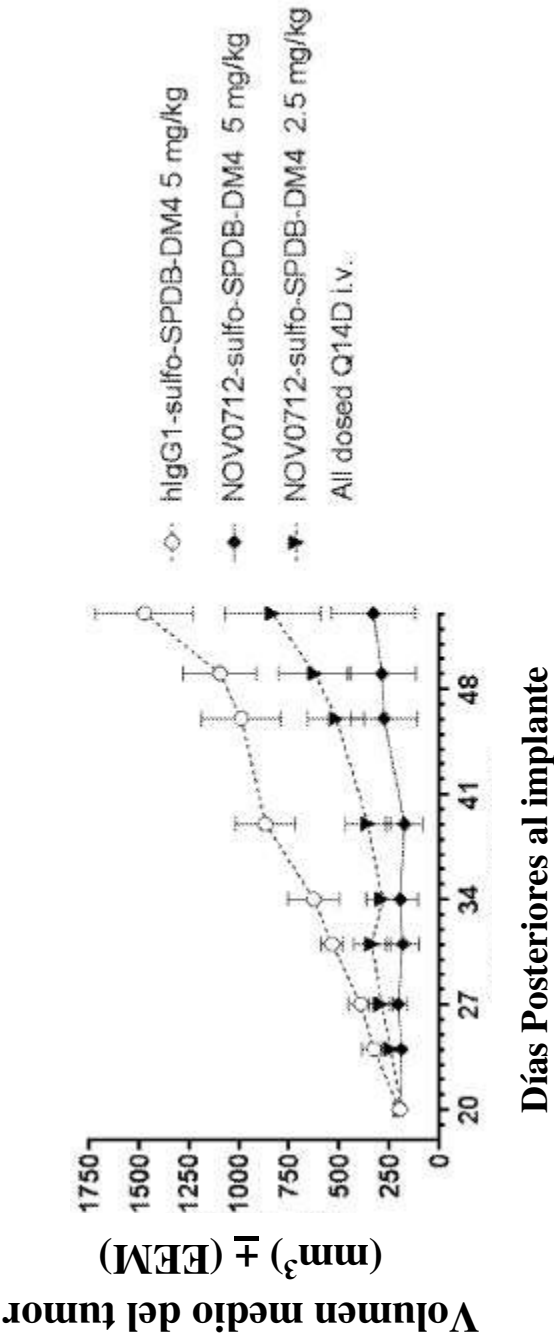


Figura 22

Eficacia In vivo de ADC anti-CDH6 (NOV0712-sulfo-SPDB-DM4) dosificado 2.5 mg/kg Q14D o 5 mg/kg Q14D en un modelo primarios de xenoinjerto de ratón derivado de paciente de cáncer de ovario (lesión metastásica de carcinoma de células renales, células de tipo claro).

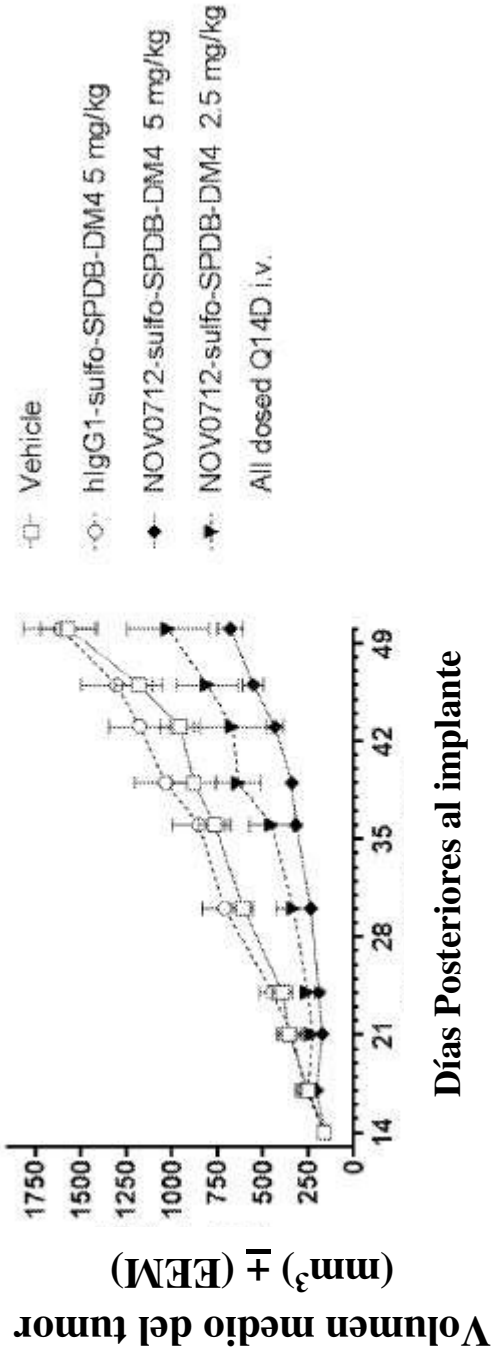


Figura 23

Eficacia In vivo de ADC anti-CDH6 (NOV0712-sulfo-SPDB-DM4) dosificado 2.5 mg/kg Q14D o 5 mg/kg en un modelo primarios de xenoinjerto de ratón derivado de paciente de cáncer de ovario (carcinoma de células renales, células de tipo claro).

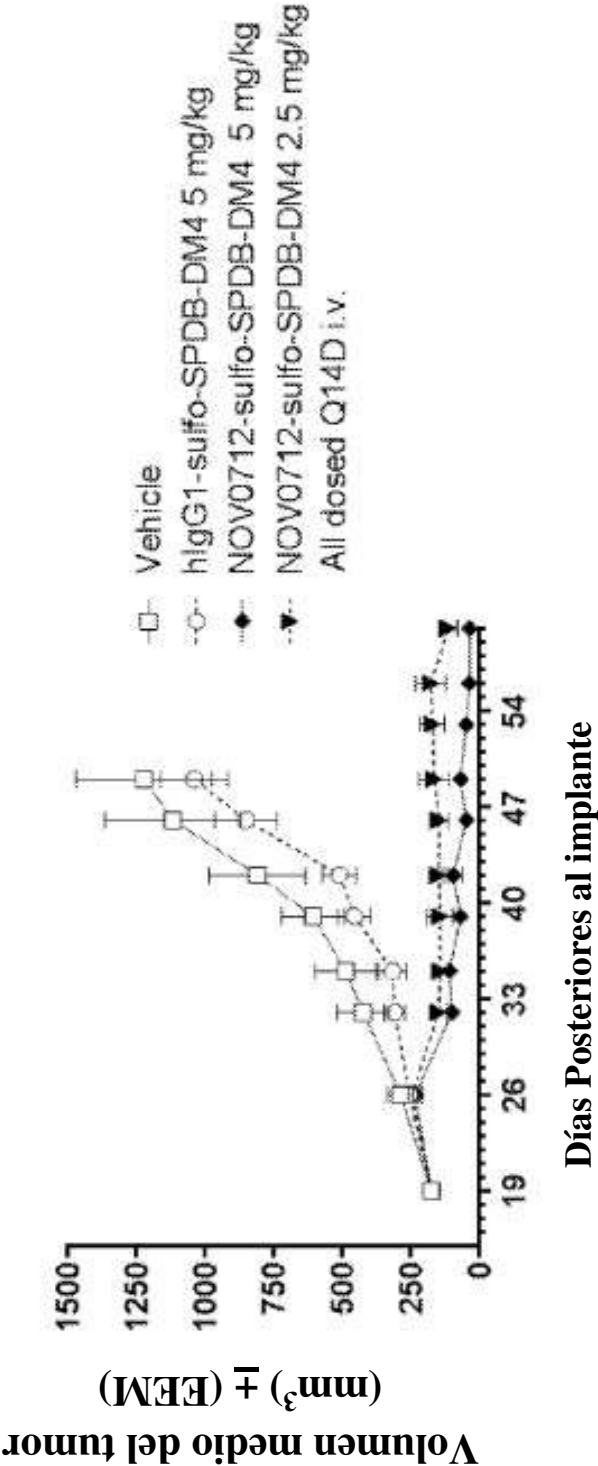


Figura 24
Evidencia de la actividad de la combinación de ACDs que se dirigen a CDH6 con BCL2/BCL-XI, IAP e inhibidores de MEK

Combinación	Puntaje de sinergia de Loewe	Exceso promedio de Loewe
CDH6-ADC + CDH6-ADC	7.79	0.078
ABT-263 + ABT-263	6.04	0.055
WEHI-539 + WEHI-539	3.30	0.079
NVP-LCL161 + NVP-LCL161	0.0	-0.660
CDH6-ADC + ABT-263	41	0.364
CDH6-ADC + WEHI-539	31.3	0.316
CDH6-ADC + NVP-LCL161	17.9	0.187
CDH6-ADC + trametinib	26.9	0.258

Figura 25

La expresión de ARNm de CDH6 resalta que en cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de tejidos blandos, cáncer CNS y cáncer de tiroides son indicaciones con sobre-expresión de CDH6

