

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico que comprende una región Fab y una región Fc, en donde la región Fab comprende un sitio de fijación específico para un epítipo de la cadena variable delta 1 (V δ 1) de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$; y la región Fc comprende un sitio de fijación a EGFR.

2. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sitio de fijación a EGFR es proporcionado por un dominio CH3 en el que:

a. los residuos 359 a 362 (numeración EU) comprenden EEGP (SEQ ID NO: 523), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a 419 (numeración EU) comprenden SYWRWYK (SEQ ID NO: 512);

b. los residuos 359 a 362 (numeración EU) comprenden EEGP (SEQ ID NO: 523) y los residuos 413 a 419 (numeración EU) comprenden SYWRWYK (SEQ ID NO: 512);

c. los residuos 359 a 362 (numeración EU) comprenden EEGP (SEQ ID NO: 523), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a 415 (numeración EU) comprenden SYW (SEQ ID NO: 533);

d. los residuos 358 a 361, 361.1 y 362 (numeración EU) comprenden LDEEGP (SEQ ID NO: 542), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a 419 (numeración EU) comprenden SYWRWVK (SEQ ID NO: 543);

e. los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a 419 (numeración EU) comprenden SYWRWYK (SEQ ID NO: 512);

f. los residuos 358 a 362 (numeración EU) comprenden TDDGP (SEQ ID NO: 560), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a 419 (numeración EU) comprenden SYWRWYK (SEQ ID NO: 512); o

g. los residuos 358 a 362 (numeración EU) comprenden TESGP (SEQ ID NO: 553), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden KFG (SEQ ID NO: 554), los residuos 413 a 421 (numeración EU) comprenden SNLRWTKGH (SEQ ID NO: 555), y el residuo 378 es valina.

3. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el sitio de fijación a EGFR es proporcionado por un dominio CH3 en el que:

a. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDELEEGP (SEQ ID NO: 524), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514) y los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWYKGNV (SEQ ID NO: 515);

b. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDELEEGP (SEQ ID NO: 524), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que

comprende SNGQPENNYKT (SEQ ID NO: 525) y los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWYKGNV (SEQ ID NO: 515);

c. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDELEEGP (SEQ ID NO: 524), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
5 comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514) y los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514);

d. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDELDEGGP (SEQ ID NO: 544), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
10 comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514) y los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWVKGNV (SEQ ID NO: 545);

e. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDELTKNQ (SEQ ID NO: 513), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514) y los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWYKGNV (SEQ ID NO: 515);

f. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDETDDGP (SEQ ID NO: 561), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
15 comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514), los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWYKGNV (SEQ ID NO: 515); o

g. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDETESGP (SEQ ID NO: 556), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
20 comprende SKFGPENNYKT (SEQ ID NO: 557), los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SNLRWTKGHV (SEQ ID NO: 558); y el residuo 378 es valina.

4. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el sitio de fijación a EGFR no es proporcionado por un dominio CH3 en el que:

a. los residuos 358 a 362 (numeración EU) comprenden TDDGP (SEQ ID NO: 560), los residuos 384 a 386 (numeración EU) comprenden TYG (SEQ ID NO: 511) y los residuos 413 a
25 419 (numeración EU) comprenden SYWRWYK (SEQ ID NO: 512); o

b. los residuos 355 a 362 (numeración EU) forman un bucle AB que comprende RDETDDGP (SEQ ID NO: 561), los residuos 383 a 391 (numeración EU) forman un bucle CD que
30 comprende STYGPENNYKT (SEQ ID NO: 514), los residuos 413 a 422 (numeración EU) forman un bucle EF que comprende SYWRWYKGNV (SEQ ID NO: 515).

5. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio CH3 es un dominio CH3 de IgG humana diseñado por ingeniería genética para comprender el sitio de fijación a EGFR.

6. Un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la región Fc es una región Fc de IgG humana que comprende el dominio CH3 diseñado por ingeniería genética para comprender el sitio de fijación a EGFR.

7. Un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la secuencia de aminoácidos del dominio CH3 es al menos 90 % idéntica, al menos 95 % idéntica o 100 % idéntica a:

- a. SEQ ID NO: 562;
- b. SEQ ID NO: 522;
- c. SEQ ID NO: 532;
- d. SEQ ID NO: 541;
- e. SEQ ID NO: 510;
- f. SEQ ID NO: 559; o
- g. SEQ ID NO: 552.

8. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo está habilitado por Fc.

9. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fc comprende:

- a. SEQ ID NO: 391 o SEQ ID NO: 392;
- b. SEQ ID NO: 520 o SEQ ID NO: 521;
- c. SEQ ID NO: 530 o SEQ ID NO: 531;
- d. SEQ ID NO: 539 o SEQ ID NO: 540;
- e. SEQ ID NO: 508 o SEQ ID NO: 509;
- f. SEQ ID NO: 385 o SEQ ID NO: 386; o
- g. SEQ ID NO: 550 o SEQ ID NO: 551.

10. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende:

- a. SEQ ID NO: 389; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 432;
- b. SEQ ID NO: 400; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 436;
- c. SEQ ID NO: 516; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 518;
- d. SEQ ID NO: 517; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 519;
- e. SEQ ID NO: 526; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 528;
- f. SEQ ID NO: 527; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 529;
- g. SEQ ID NO: 535; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 537;
- h. SEQ ID NO: 536; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 538;

- i. SEQ ID NO: 504; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 506;
j. SEQ ID NO: 505; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 507;
k. SEQ ID NO: 388; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 431;
l. SEQ ID NO: 399; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 435;
5 m. SEQ ID NO: 546; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 548;
n. SEQ ID NO: 547; o SEQ ID NO: 414; y SEQ ID NO: 549;
o. SEQ ID NO: 378; o SEQ ID NO: 425; y SEQ ID NO: 426;
p. SEQ ID NO: 379; o SEQ ID NO: 421; y SEQ ID NO: 437;
q. SEQ ID NO: 380; o SEQ ID NO: 423; y SEQ ID NO: 427;
- 10 11. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que no comprende:
- a. SEQ ID NO: 385 o SEQ ID NO: 386;
b. SEQ ID NO: 378; o SEQ ID NO: 425; y SEQ ID NO: 426;
c. SEQ ID NO: 379; o SEQ ID NO: 421; y SEQ ID NO: 437; o
15 d. SEQ ID NO: 380; o SEQ ID NO: 423; y SEQ ID NO: 427.
12. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo multiespecífico se fija a EGFR humano con una afinidad de fijación (K_D , por ejemplo, como se mide mediante resonancia de plasmones superficiales) menor de alrededor de 150 nM, menor de alrededor de 20 nM, menor de alrededor de 10 nM o menor de alrededor de 5
20 nM.
13. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende:
una región variable de cadena pesada que comprende:
una VHCDR1 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que
25 tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 51, 52 y 130.
una VHCDR2 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que
30 tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 53 y 131; y
una VHCDR3 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 68, 55 a 67, 69 a 78 y 133 a 143; y/o

5 una región variable de cadena liviana que comprende:

una VLCDR1 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 79 y 144;

10 una VLCDR2 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 80 y 145; y

15 una VLCDR3 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 95, 82 a 94, 96 a 105 y 147 a 157.

20 14. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende:

a. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 68, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 95, respectivamente;

25 b. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 55, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 82, respectivamente;

30 c. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 56, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 83, respectivamente;

d. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 57, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 84, respectivamente;

5 e. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 58, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 85, respectivamente;

10 f. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 59, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 86, respectivamente;

15 g. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 60, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 87, respectivamente;

20 h. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, 53 y 61, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 88, respectivamente;

i. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 62, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 89, respectivamente;

25 j. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 63, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 90, respectivamente;

30 k. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 64, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 91, respectivamente;

l. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 65, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una

VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 92, respectivamente;

m. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, 53 y 66, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 93, respectivamente;

n. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 67, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 94, respectivamente;

o. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 69, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 96, respectivamente;

p. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 70, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 97, respectivamente;

q. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 71, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 98, respectivamente;

r. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 72, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 99, respectivamente;

s. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 73, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 100, respectivamente;

t. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, 53 y 74, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 101, respectivamente;

u. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 75, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 102, respectivamente;

5 v. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 76, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 103, respectivamente;

10 w. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 77, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 104, respectivamente;

15 x. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, 53 y 78, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 80 y 105, respectivamente;

20 y. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 133, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 147, respectivamente;

z. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 134, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 148, respectivamente;

25 aa. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 135, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 149, respectivamente;

30 bb. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 136, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 150, respectivamente;

cc. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 137, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una

VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 151, respectivamente;

dd. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 138, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 152, respectivamente;

ee. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 139, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 153, respectivamente;

ff. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 140, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 154, respectivamente;

gg. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 141, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 155, respectivamente;

hh. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 142, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 156, respectivamente; o

ii. una VHCDR1, una VHCDR2 y una VHCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, 131 y 143, respectivamente, y una VLCDR1, una VLCDR2 y una VLCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 144, 145 y 157, respectivamente;

15. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 2 a 14, 16 a 25 y 107 a 117; y/o

una región variable de la cadena liviana que comprende o consiste en una secuencia que

tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 40, 27 a 39, 41 a 50 y 119 a 129.

5 16. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende:

 a. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 15 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 40;

 b. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 27;

 c. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 28;

 d. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 4 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 29;

 e. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 5 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos

hh. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 128; o

ii. una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 129.

17. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende un residuo de aminoácidos distinto de serina en la posición 74 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT, opcionalmente en donde el residuo en la posición 74 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT es un residuo de leucina.

18. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende:

a. una secuencia de HCDR1 que comprende la secuencia de GDSVSSKSX₁A (SEQ ID NO: 158);

b. una secuencia de HCDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 53

c. una secuencia de HCDR3 que comprende la secuencia de X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇ (SEQ ID NO: 162), en donde la secuencia de HCDR3 no es SEQ ID NO: 54;

d. una secuencia de LCDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 79;

e. una secuencia de LCDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 80; y

f. una secuencia de LCDR3 que comprende la secuencia de QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (SEQ ID NO: 166), en donde la secuencia de LCDR3 no es SEQ ID NO: 81;

en donde cada uno de X₁ a X₁₃ es un aminoácido natural.

o en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este comprende:

a. una secuencia de HCDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 130

b. una secuencia de HCDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 131

c. una secuencia de HCDR3 que comprende la secuencia de X₁X₂YX₃X₄AFDI, en donde la secuencia de HCDR3 no es SEQ ID NO: 132;

d. una secuencia de LCDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 144;

e. una secuencia de LCDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 145; y
f. una secuencia de LCDR3 que comprende la secuencia de QQX₅X₆X₇X₈LX₉T, en donde la secuencia de LCDR3 no es SEQ ID NO: 146;
en donde cada uno de X₁ a X₉ es un aminoácido natural.

5 19. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab es una variante con maduración de afinidad de una región Fab anti-Vδ1 parental, en donde la región Fab anti-Vδ1 parental comprende:

- a. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- 10 b. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118;
- c. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 273 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282;
- d. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 274 y una VL
15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 283;
- e. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 275 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;
- f. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 276 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285;
- 20 g. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 277 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286;
- h. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287;
- i. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 279 y una VL
25 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
- j. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289;
- k. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290; o
- 30 l. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 313;

opcionalmente en donde:

el anticuerpo con maduración de afinidad tiene al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 100 %, al menos 500 % o, con mayor preferencia, al menos

alrededor de 1000 % de afinidad mayor que aquella con la que el anticuerpo parental se fija a una cadena variable delta 1 (V δ 1) de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$, por ejemplo, como se mide según la K_d;

5 el anticuerpo anti-V δ 1 con maduración de afinidad o fragmento de fijación al antígeno de este comprende secuencias de VH y VL que son al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 96 % idénticas a las secuencias de VH y VL parentales correspondientes; y/o

el anticuerpo anti-V δ 1 con maduración de afinidad o fragmento de fijación al antígeno comprende hasta 20, por ejemplo, hasta 15, por ejemplo, hasta 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con las secuencias de anticuerpo parental.

10 20. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562.

15 21. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522.

20 22. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532.

25 23. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 541.

30 24. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510.

25. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 559.

26. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y una secuencia de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y la región Fc comprende un dominio CH3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552.

27. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque:

- a. causa la regulación descendente de TCR en los linfocitos T V δ 1 a los que se fija;
- b. no exhibe CDC o ADCC; y
- c. no agota los linfocitos T V δ 1.

28. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo multiespecífico causa un agotamiento menor de alrededor de 30 % o menor de alrededor de 20 %, o menor de alrededor de 10 % de la población de linfocitos T+ V δ 1 viables a través de ADCC y/o CDC.

29. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este se fija a TRVD1 humana con una KD menor de alrededor de 10 nM, opcionalmente en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este se fija a TRVD1 de *Macaca fascicularis* con una KD menor de alrededor de 100 nM.

30. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que se fija específicamente a una cadena variable delta 1 (V δ 1) humana de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$ con una KD menor de alrededor de 10 nM, opcionalmente en donde el anticuerpo anti-V δ 1 o fragmento de fijación al antígeno de este se fija a una cadena variable delta 1 (V δ 1) de *Macaca fascicularis* de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$ con una KD menor de alrededor de 100 nM y/o se fija específicamente a EGFR humano con una K_D menor de alrededor de 150 nM.

31. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que se fija específicamente a una cadena variable delta 1 (V δ 1) humana de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$ con una KD menor de alrededor de 10 nM, opcionalmente en donde el anticuerpo anti-V δ 1 o fragmento de fijación al antígeno de este se fija a una cadena variable delta 1 (V δ 1) de

Macaca fascicularis de un receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$ con una K_D menor de alrededor de 100 nM y/o se fija específicamente a EGFR humano con una K_D menor de alrededor de 20 nM.

32. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que:

a. se fija a TRDV1 humana (SEQ ID NO: 272 o 306) con una afinidad de fijación (K_D , por ejemplo, medida mediante resonancia de plasmones superficiales) menor de alrededor de 100 nM (preferentemente, menor de alrededor de 50 nM);

b. se fija opcionalmente a TRDV1 de *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO: 308) con una afinidad de fijación (K_D , por ejemplo, medida mediante resonancia de plasmones superficiales) menor de alrededor de 100 nM (preferentemente, menor de alrededor de 50 nM);

c. tiene una IC_{50} para la regulación descendente de TCR menor de alrededor de 50 nM (preferentemente menor de alrededor de 10 nM).

33. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab se fija solo a un epítipo dentro de los residuos de aminoácidos 1-90 de SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 306 y/o SEQ ID NO: 308.

34. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab se fija a un epítipo dentro de las regiones de aminoácidos

(i) 3-20 de SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 306 y/o SEQ ID NO: 308; y/o

(ii) 37-77 de SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 306 y/o SEQ ID NO: 308.

35. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la región Fab se fija a un epítipo activador de un linfocito T $\gamma\delta$, opcionalmente en donde la fijación del epítipo activador: (i) regula de manera descendente el TCR $\gamma\delta$; (ii) activa la desgranulación del linfocito T $\gamma\delta$; y/o (iii) promueve la inactivación mediada por linfocitos T $\gamma\delta$.

36. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la fijación del epítipo activador regula de manera ascendente la expresión de CD107a, CD25, CD69 y/o Ki67.

37. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.

38. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo multiespecífico no es un anticuerpo biespecífico.

39. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo multiespecífico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

40. Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto o un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un

anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer o en donde el sujeto en el que se modula una respuesta inmunitaria tiene cáncer.

5 42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el tipo de cáncer es un cáncer EGFR positivo.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde modular una respuesta inmunitaria en un sujeto comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en activar los linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la proliferación de los linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la expansión de los linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la desgranulación de los linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la actividad de inactivación mediada por linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la citotoxicidad de los linfocitos T $\gamma\delta$, causar o aumentar la movilización de los linfocitos T $\gamma\delta$, aumentar la supervivencia de los linfocitos T $\gamma\delta$ y aumentar la resistencia al agotamiento de los linfocitos T $\gamma\delta$.

15 44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, en donde las células enfermas se inactivan y las células sanas se preservan.

45. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.